

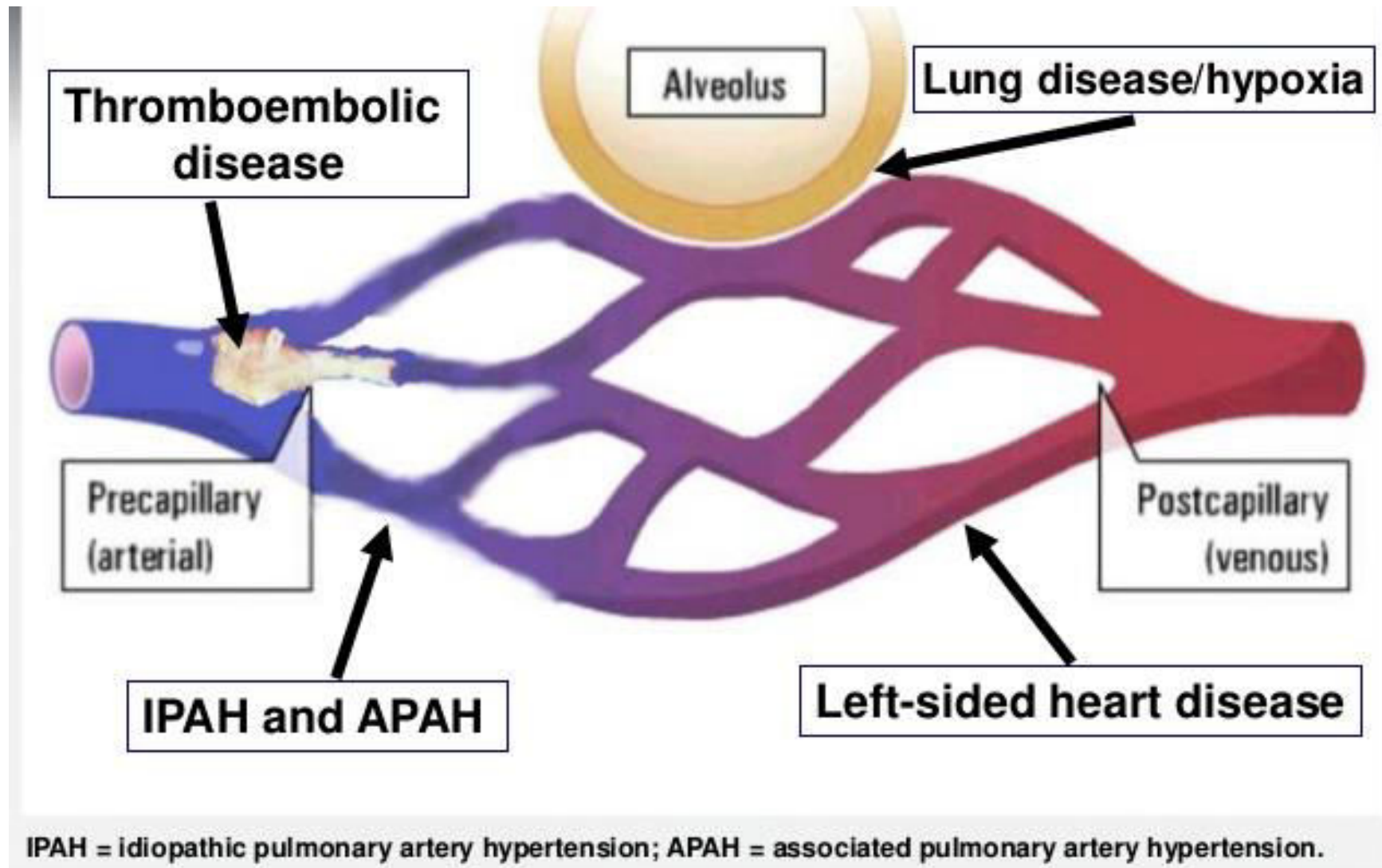
Прогноза и значение на Белодробната Хипертония при белодробни заболявания

Н. Стоева,
Токуда Болница София

Белодробна хипертония: Определение

- Не е заболяване, а сбор от състояния, характеризиращи се с повишено PAP
- Дефинира се като хронично повишение на $mPAP \geq 25$ mmHg в покой, установено при дясна сърдечна катетеризация (ДСК)
- Задължително води до дясна сърдечна недостатъчност и смърт
- Често пъти е недиагностицирана до крайно напреднали стадии

Типове белодробна хипертония



Съдържание

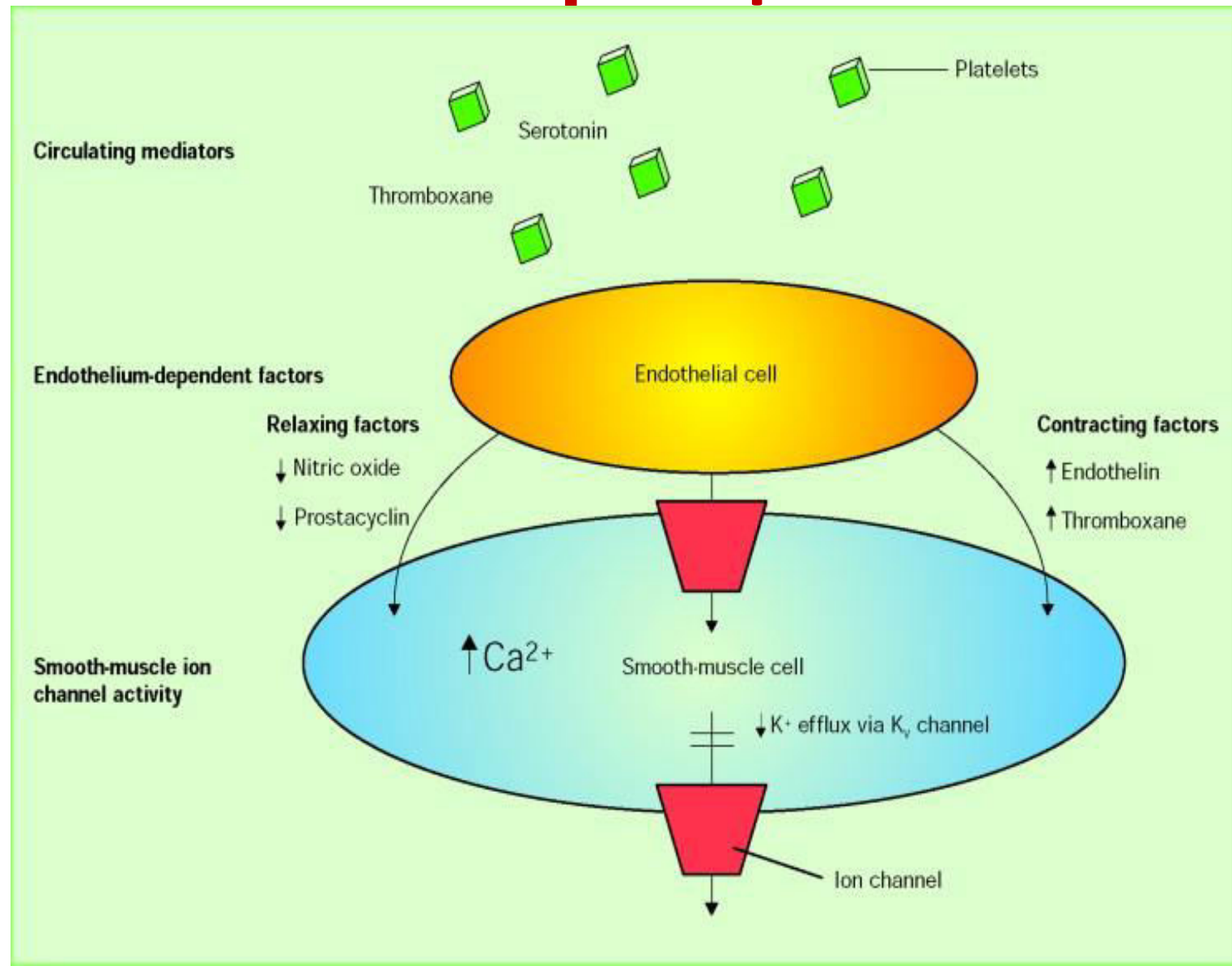
- Какво знаем за патогенезата на белодробната хипертония при хронични белодробни заболявания
- Кои са основните белодробни заболявания, свързани с БХ
- Как се стратифицира тежестта на БХ при белодробни заболявания и каква е нейната прогноза
- Кои са основните диагностични методи на пулмолога за оценка на белодробната хипертония
- Какво е лечението на БХ при хронични белодробни заболявания

Съдържание

- **Какво знаем за патогенезата на белодробната хипертония при хронични белодробни заболявания**
- Кой са основните белодробни заболявания, свързани с БХ
- Как се стратифицира тежестта на БХ при белодробни заболявания и каква е нейната прогноза
- Кой са основните диагностични методи на пулмолога за оценка на белодробната хипертония
- Какво е лечението на БХ при хронични белодробни заболявания

Алеоларната хипоксия е мощен стимул за белодробна вазоконстрикция

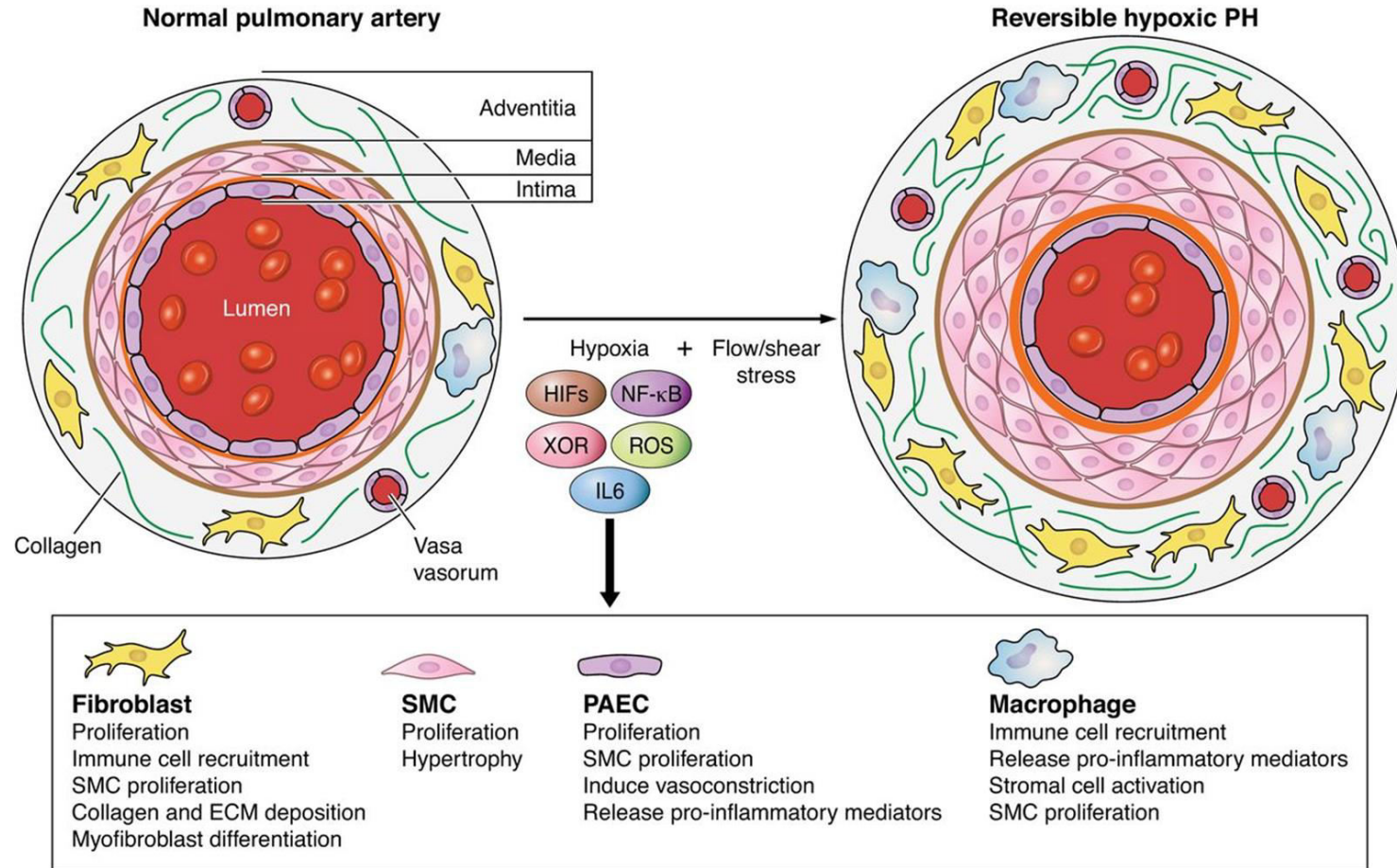
- ❖ Хипоксичната вазоконстрикция (ХВК) е рефлекс, уникален за белодробните артерии, който поддържа V/Q съответствия
- ❖ Хипоксията причинява инхибиране на енергийно зависимите K⁺ канали и мембранна деполаризация с навлизане на Ca⁺⁺.



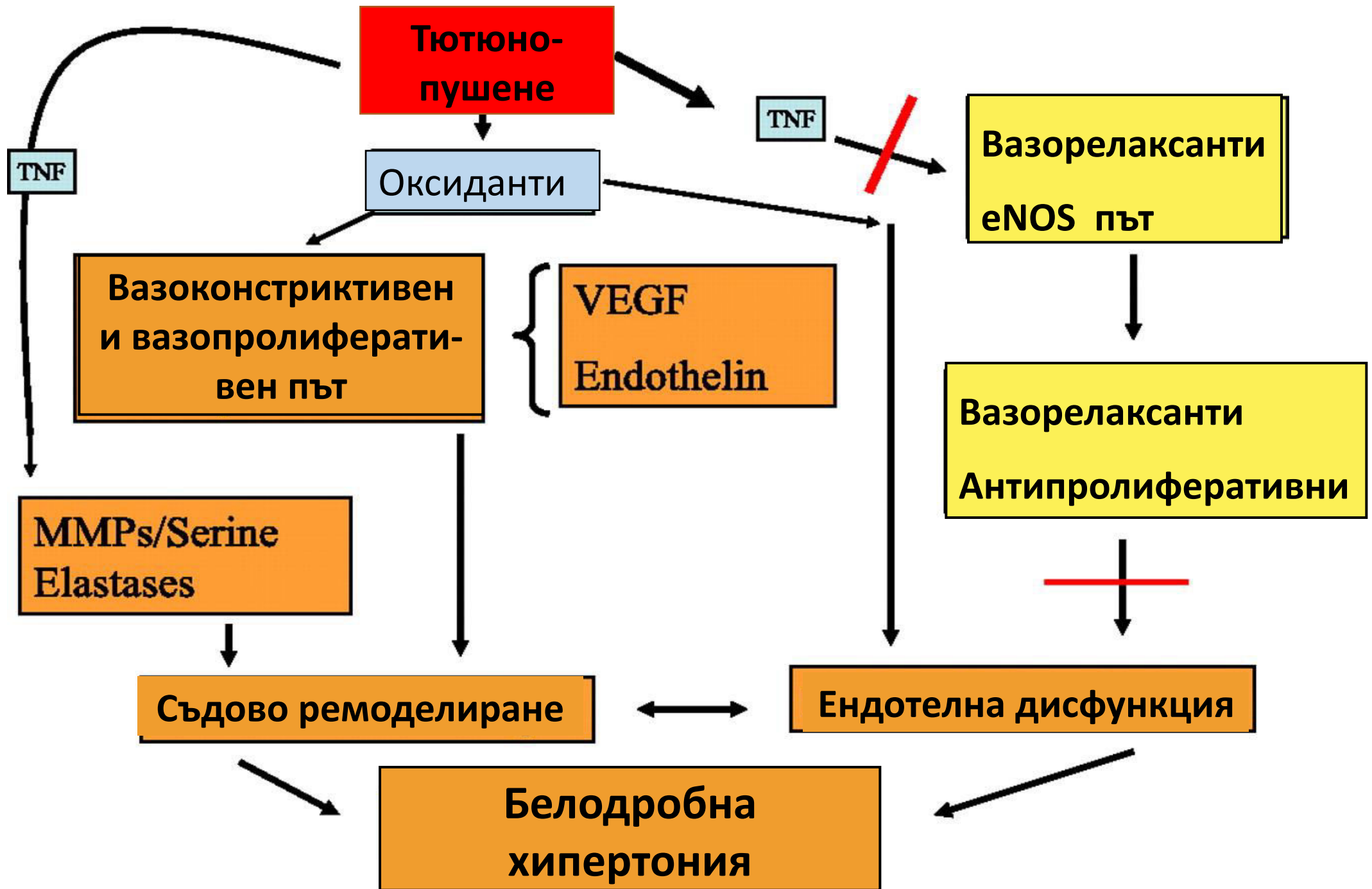
Алеоларната хипоксия стимулира процеси на белодробно и системно възпаление

hypoxia signaling pathway

- ❖ HIF hypoxia inducible factor
- ❖ NF- κ B nuclear factor κ B
- ❖ XOR xanthine oxidoreductase
- ❖ ROS reactive oxygen species
- ❖ IL6



**Системното възпаление, характерно за
белодробните заболявания може да
причинява БХ**

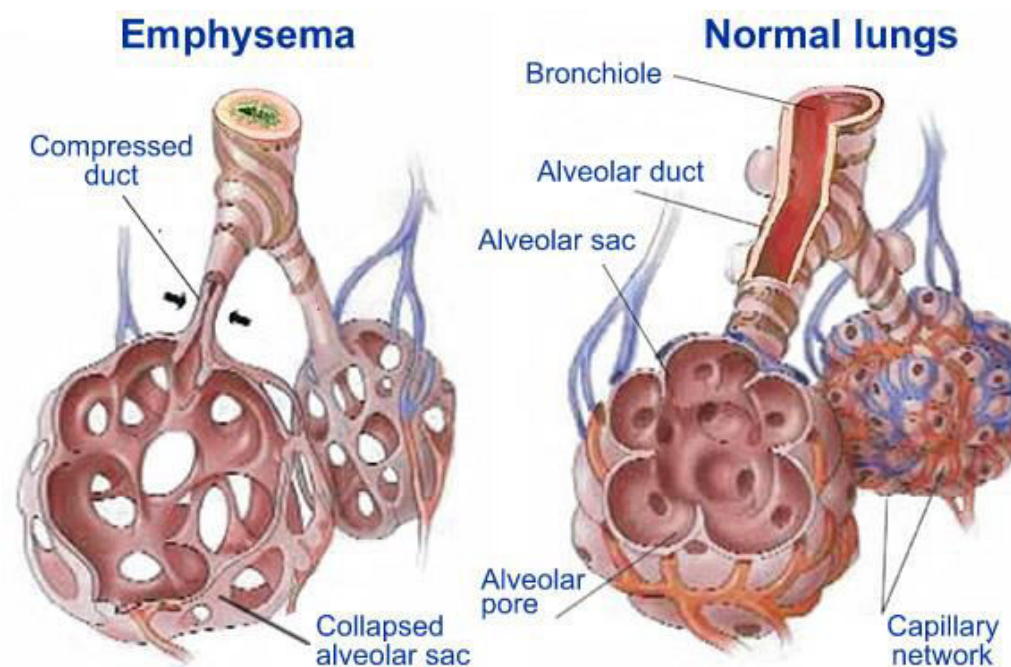


Структурни промени в белодробните съдове в резултат на хипоксията и възпалението



Допълнителни причини за БХ при белодробни заболявания

- БТЕ
- Сърдечен комобидитет
- Деструктивни промени в съдовете и намаление на белодробното съдово русло
- Компресивни ефекти от белодробния паренхим върху белодробната циркулация
- Понижение на интраплевралното налягане, затруднено пълнене на дясната камера



Съдържание

- Какво знаем за патогенезата на белодробната хипертония при хронични белодробни заболявания
- **Кои са основните белодробни заболявания, свързани с БХ**
- Как се стратифицира тежестта на БХ при белодробни заболявания и каква е нейната прогноза
- Кои са основните диагностични методи на пулмолога за оценка на белодробната хипертония
- Какво е лечението на БХ при хронични белодробни заболявания

Група 3: Белодробна хипертония при заболявания на белия дроб и/или хипоксия

- Хронична обструктивна белодробна болест(ХОББ)
- Интерстициални белодробни заболявания
- Други белодробни заболявания с комбинирана патогеназа-обструктивно/рестриктивни
- Болести, свързани с нарушение на дишането по време на сън
- Болести, свързани с алвеоларна хиповентиляция
- Хронична височинна болест
- Дефекти в развитието на белия дроб

ХОББ

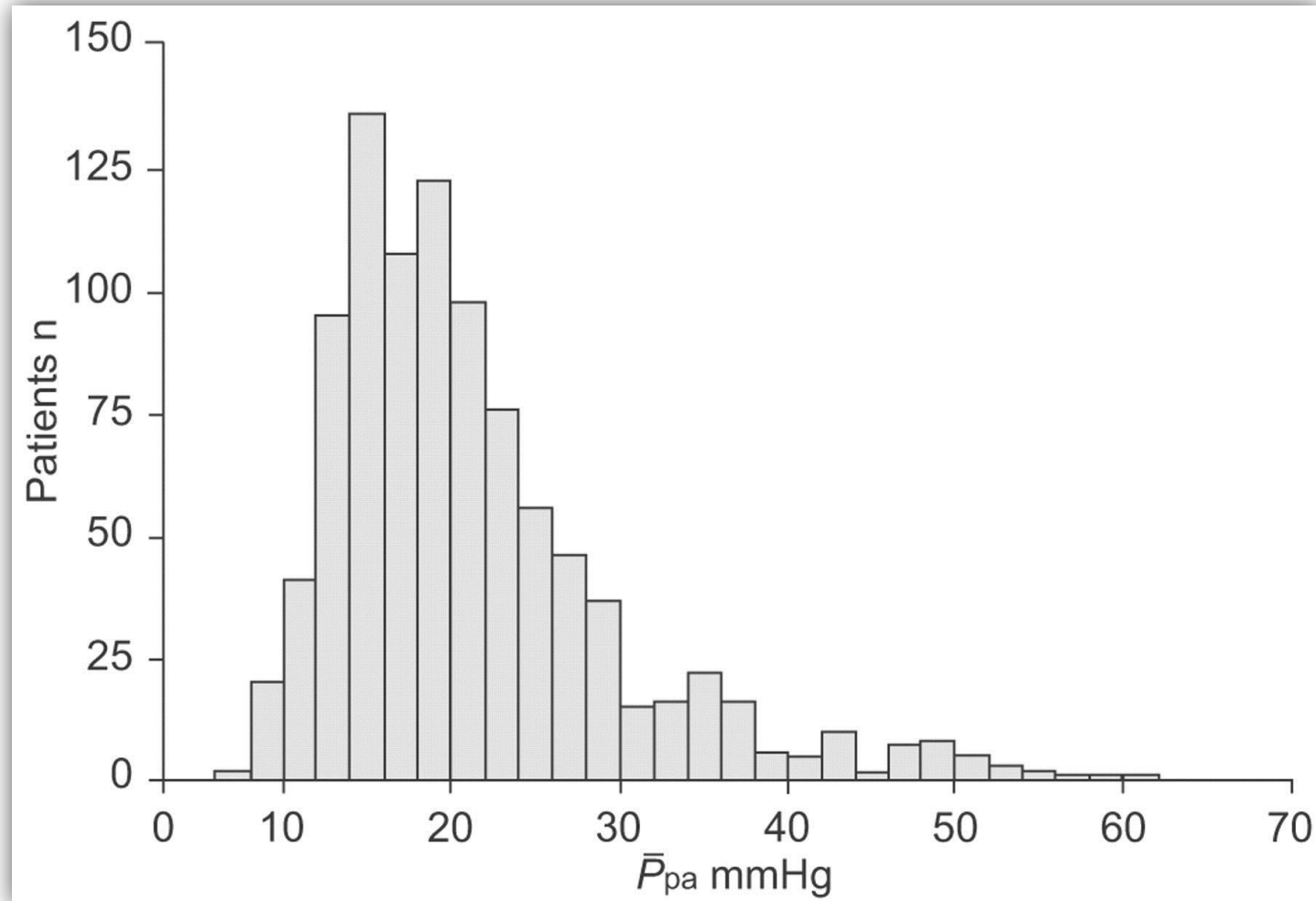
- БХ се установявявя в 18 % от ХОББ пациентите, но при 71% е налице БХ при усилие

Karina Portillo, Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease, International Journal of COPD 2015:10 1313–1320

- Според различни проучвания при 36% до 50% от пациентите с ХОББ в 3-4- ти стадий по GOLD имат БХ, доказана с ДСК
- Според докладите на GOLD до 90% от болните в IV- ти стадий имат mPAP >20 mm Hg, като повечето са с диапазона 20- 35 mm Hg и само 3-5% имат mPAP >35 to 40 mm

Тежката белодробна хипертония не е характерна за ХОББ

Средно $PAP(\bar{P}_{pa})$ при 998 пациенти с ХОББ с лека до много тежка бронхиална обструкция.

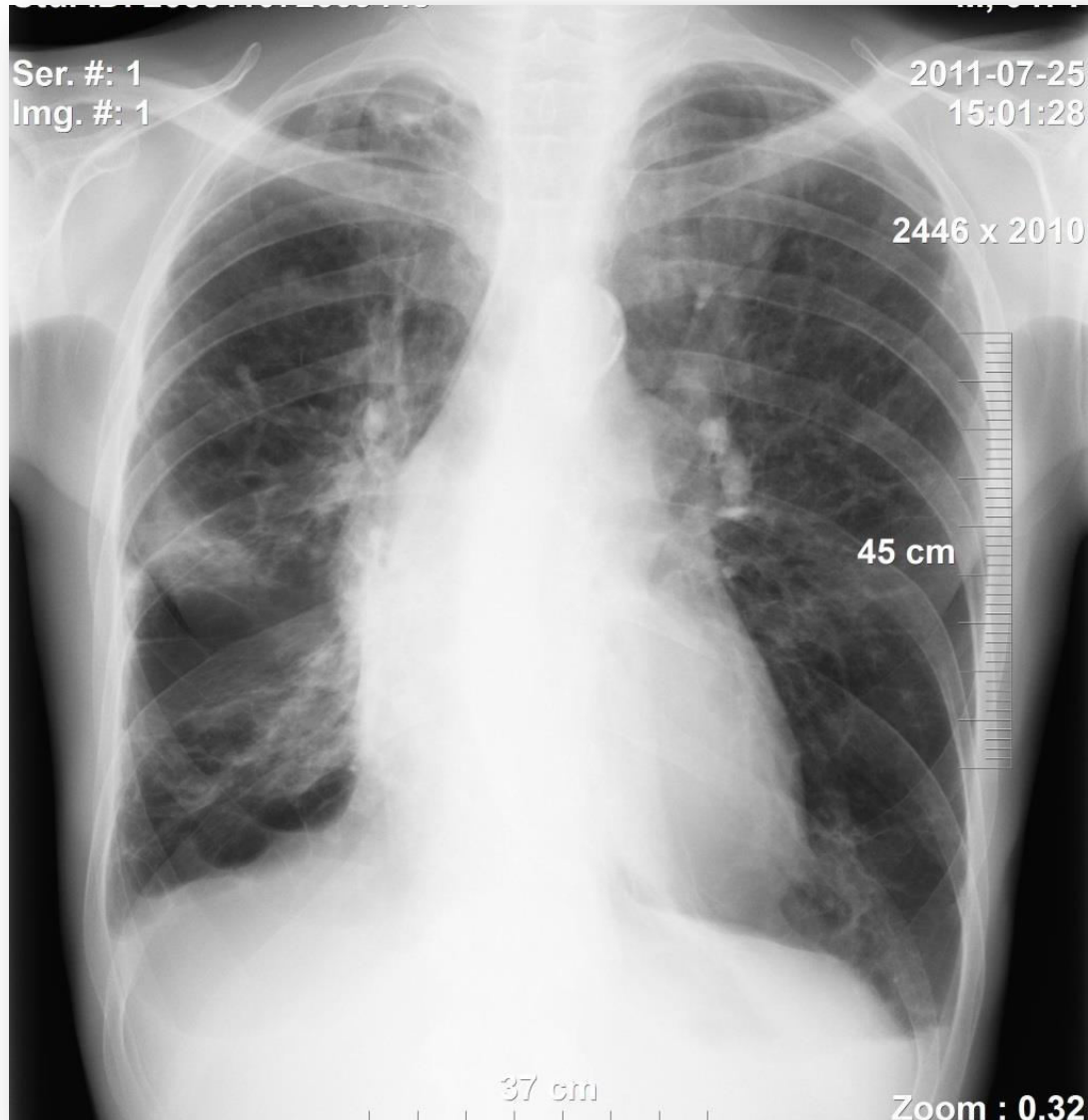


Повечето от пациентите с ХОББ и тежка БХ имат допълнителна причина за това състояние

- Левокамерна болест
- Белодробна емболия
- Сънна апнея или друга болест на дишането по време на сън и др.

Клиничен случай

мъж на 47 години с дигностицирана ХОББ и прогресиращ
задух от години

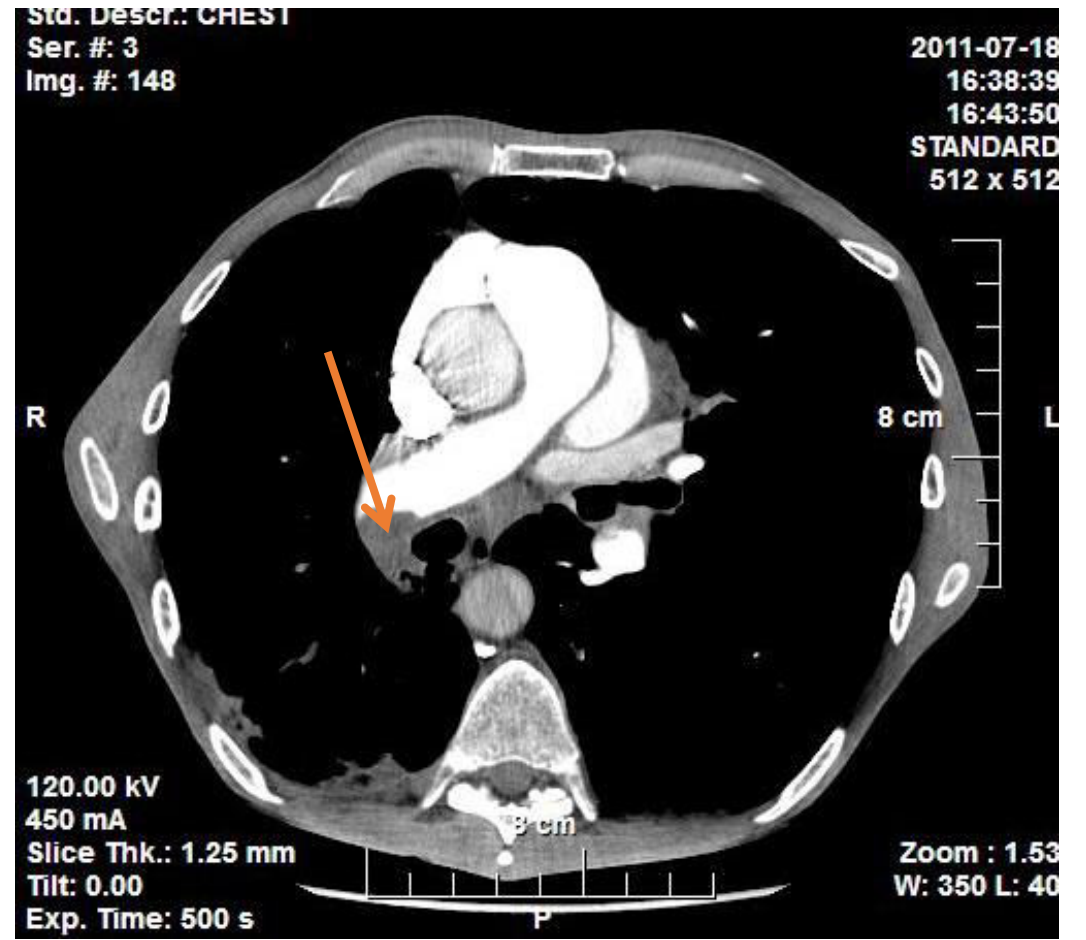


ФИД:

- ВК- 1,00-22%
- ФЕО1-0,71-19%
- Тифно-39,2%

КГА (на атмосферен въздух)

- pCO₂-60mmHg
- pO₂ 39 mmHg
- SatO₂-72%
- **ЕхоК:**
 - парадоксална кинетика на МК
 - ДК- 50мм входен тракт
 - Трик. Инсуф.-II-IIIст
 - PАР-систолично ~90 mmHg



Едногодишна смъртност на пациенти с ХОББ и Белодробна хипертония

3096 пациенти с ХОББ, без ЛК дисфункция, ФИ>50% .

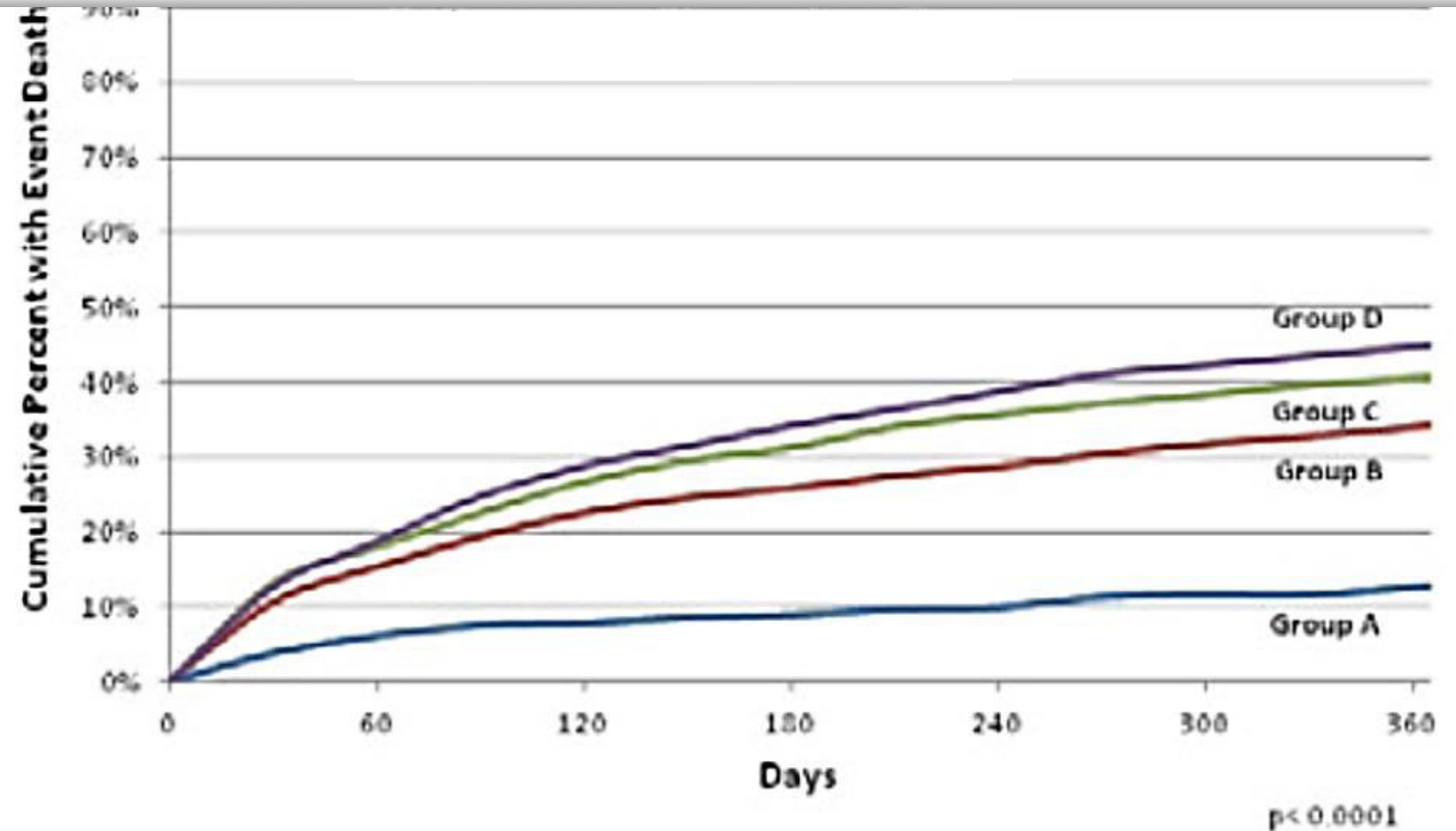
Измерван показател PAPs

1)Група А: ХОББ без БХ (PAPs< 35 mmHg)

2)Група В: ХОББ с лека БХ(PAPs- 35-50 mmHg)

3)Група С: ХОББ с умерена БХ (PAPs 50-65 mmHg)

4)Група D: ХОББ с високо-степенна БХ (PAPs > 65 mmHg)



Идиопатична белодробна фиброза(ИБФ)

- 10.7 / 100,000 годишно за мъже *
- 7.4/100,000 годишно за жени *
- От 1991 до 2003 честотата нараства ~11% годишно *
- ~50- 60% от всички идиопатични интерстициални болести

* Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 1994

★ Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. Thorax 2006

Клинична картина

- Прогресиращ задух и мъчителна кашлица
- Крайници- барабанни пръсти
- Белодробни находки : Диспнея, цианоза, Двустранни базални крепитации
- Сърдечни находки : симптоми на Белодробна хипертония и дясна СН



HRCT- първи етап от диагностичения алгоритъм

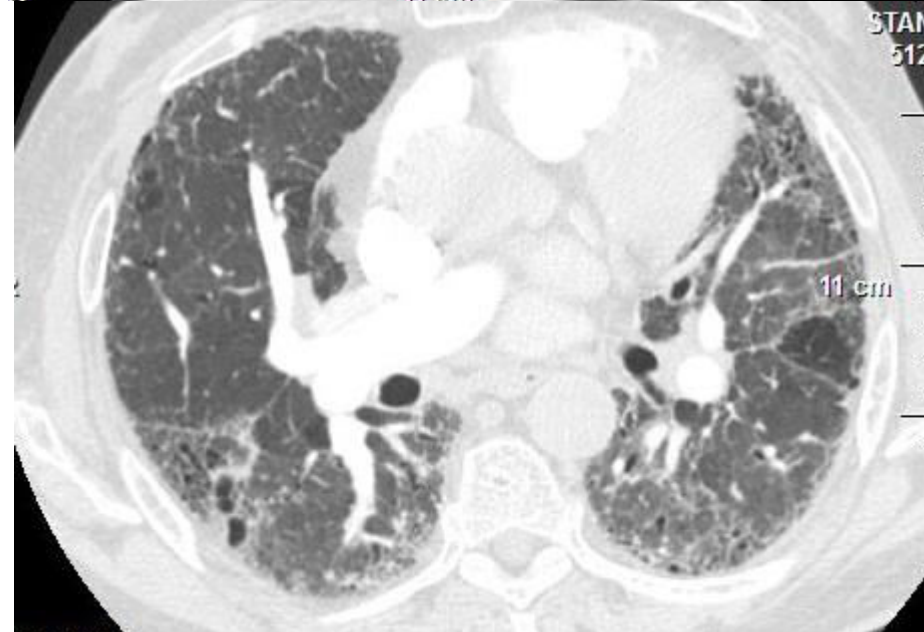
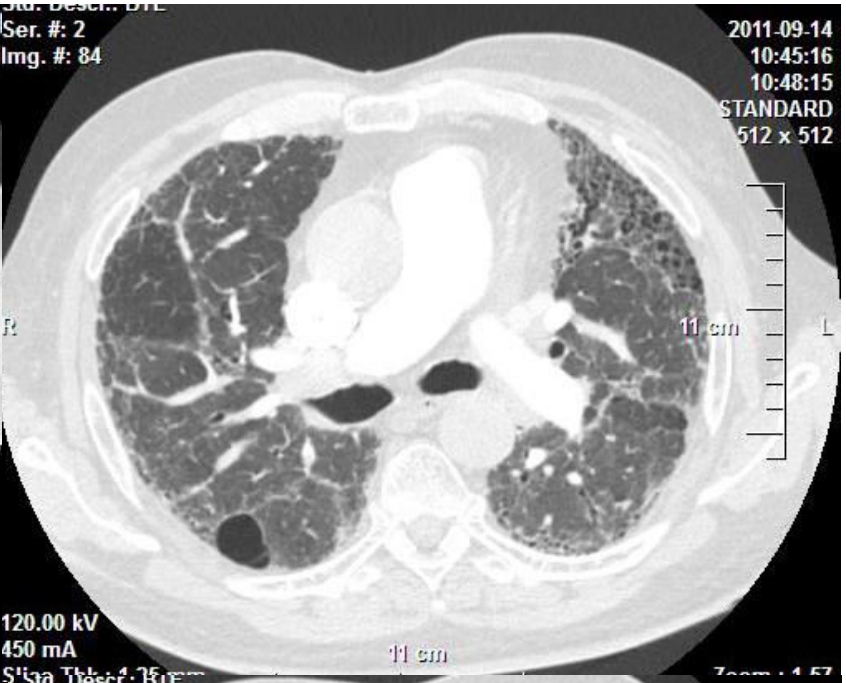
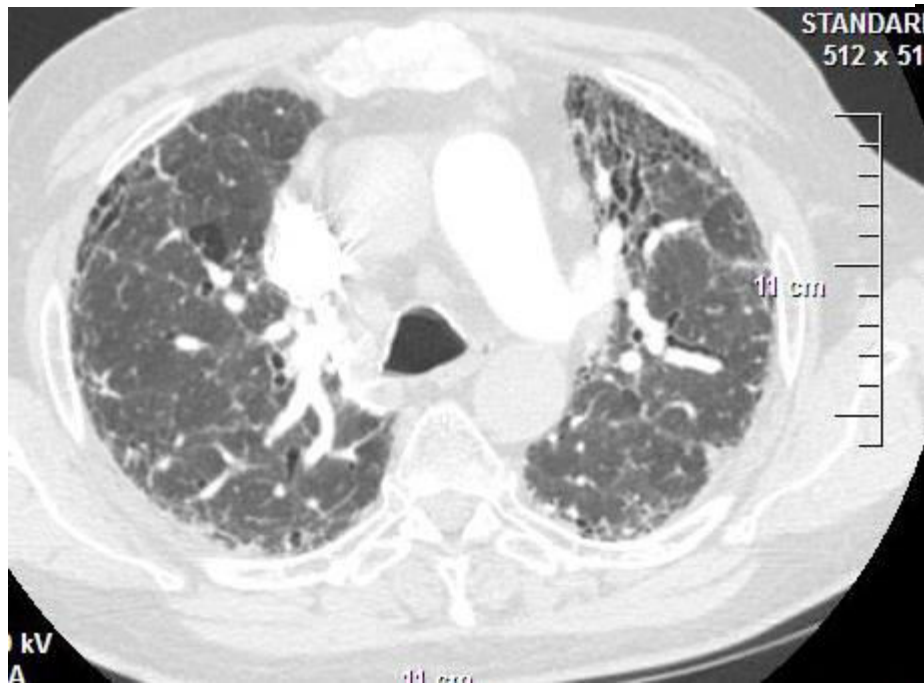
Сигурна

1. Ретикуларни промени със субплеврална и базална предилекция
2. Промени тип „пчелна пита“ с или без тракционни бронхиектазии
3. Липса на промени, които не отговарят на UIP

Вероятна

- Наличие на 1 и 3, без 2

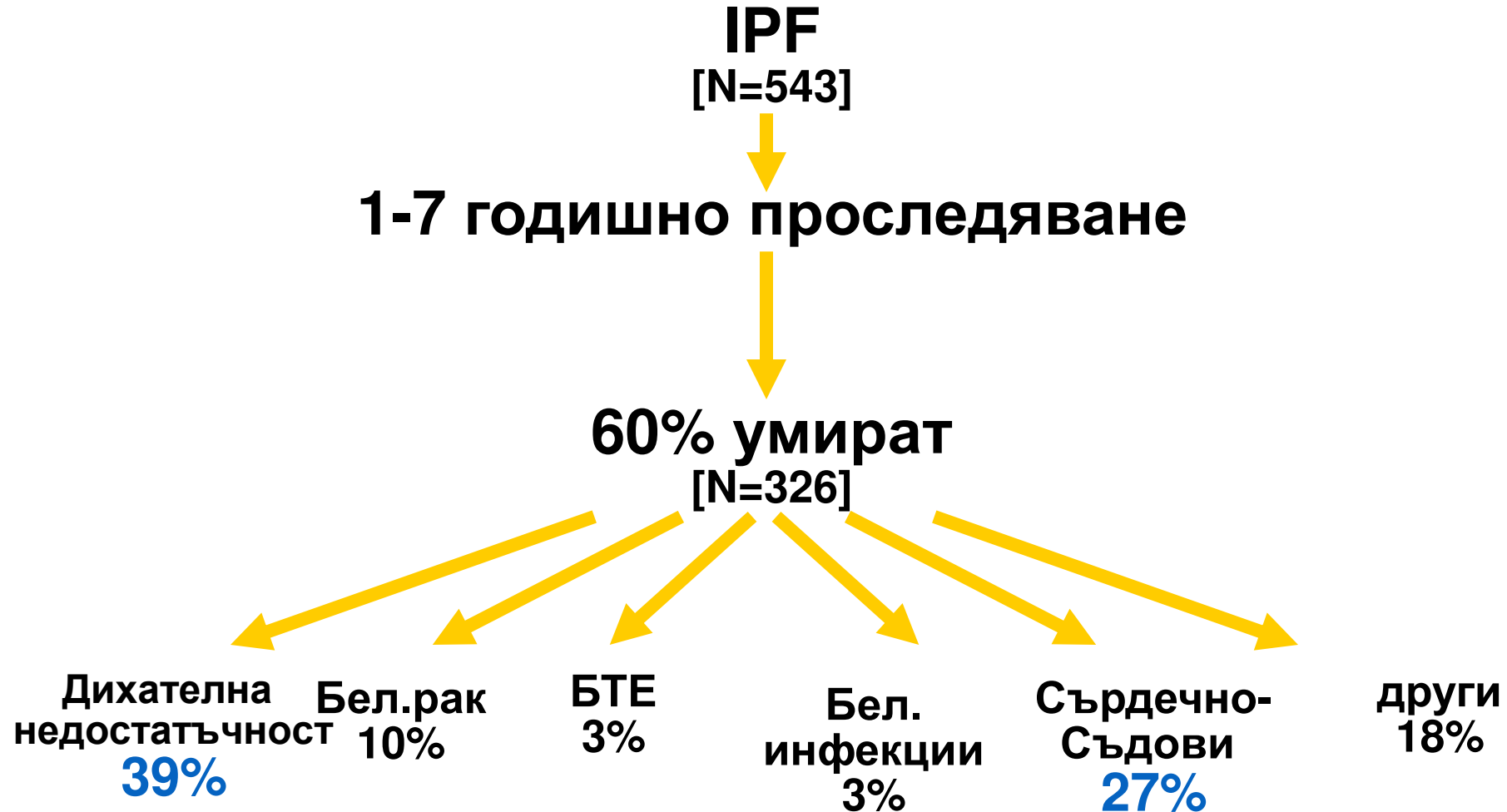




Хистопатологични елементи на UIP

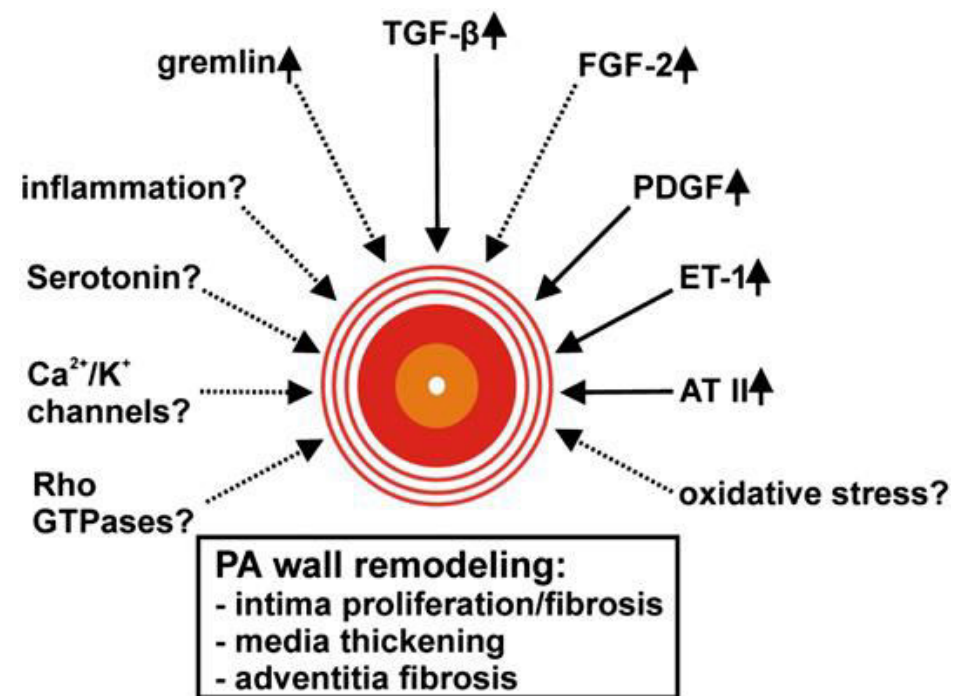
- **Хетерогенни области** на фиброза със свръпродукция и безразборно отлагане на колаген в екстрацелуларния матрикс
- **Honeycombing** в субплевралните области.
Кистичните зони са тапицирани с бронхиален епител
- **Минимално интерстициално възпаление**
(първично пролиферативен процес).

Причини за смърт



БХ при ИБФ

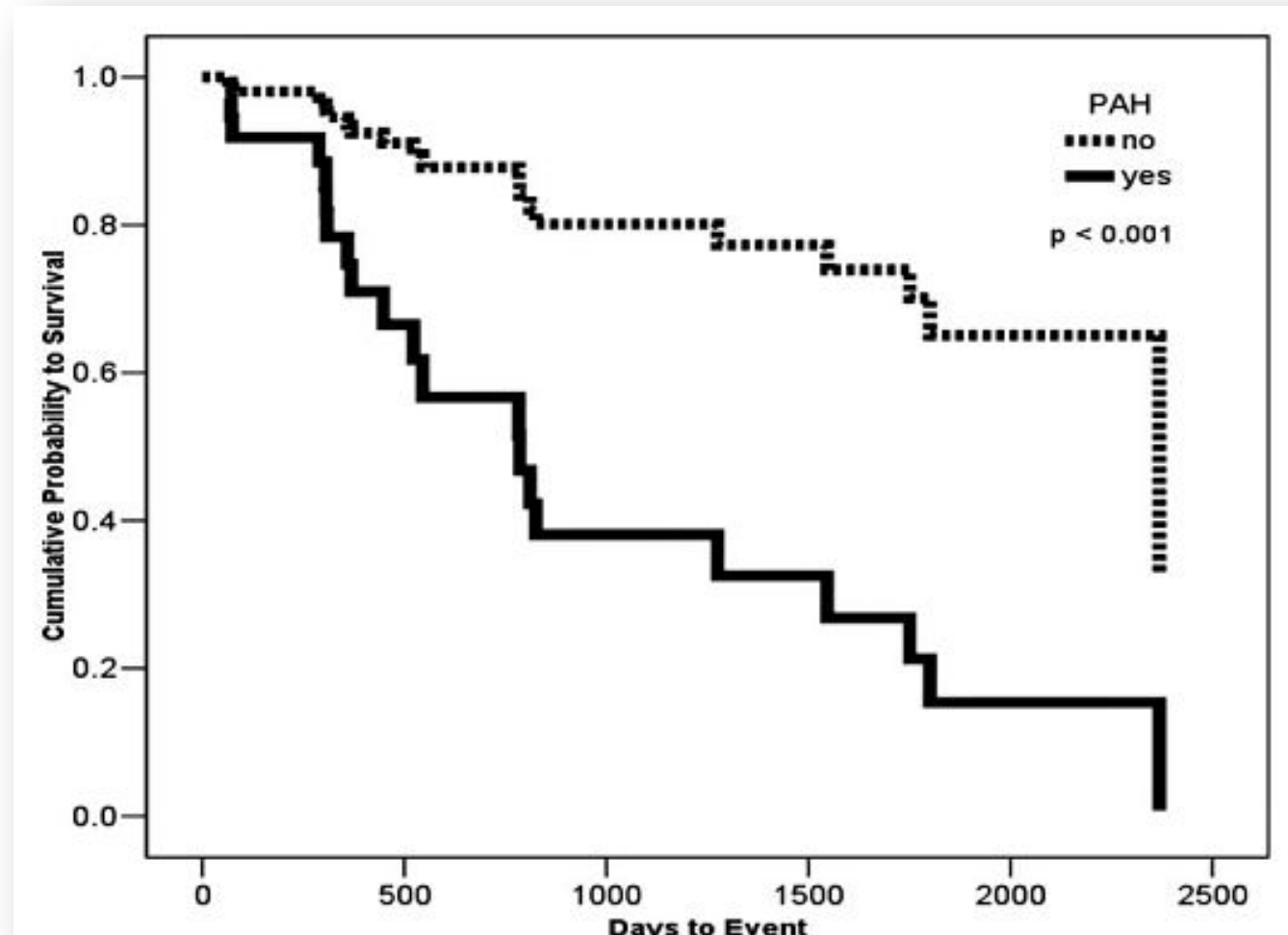
- 32% to 60% от болните с ИПФ*
- Съдово ремоделиране с комплексна патогенеза
- Дисрегулация на VEGF и PEDF
- Слаба корелация между степента на БХ и вентилаторните нарушения
- Най- значима корелация на БХ с **DLCOS_B***



*Smith J, Gorbett D, Pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis: a dastardly duo. Am J Med, 2013.

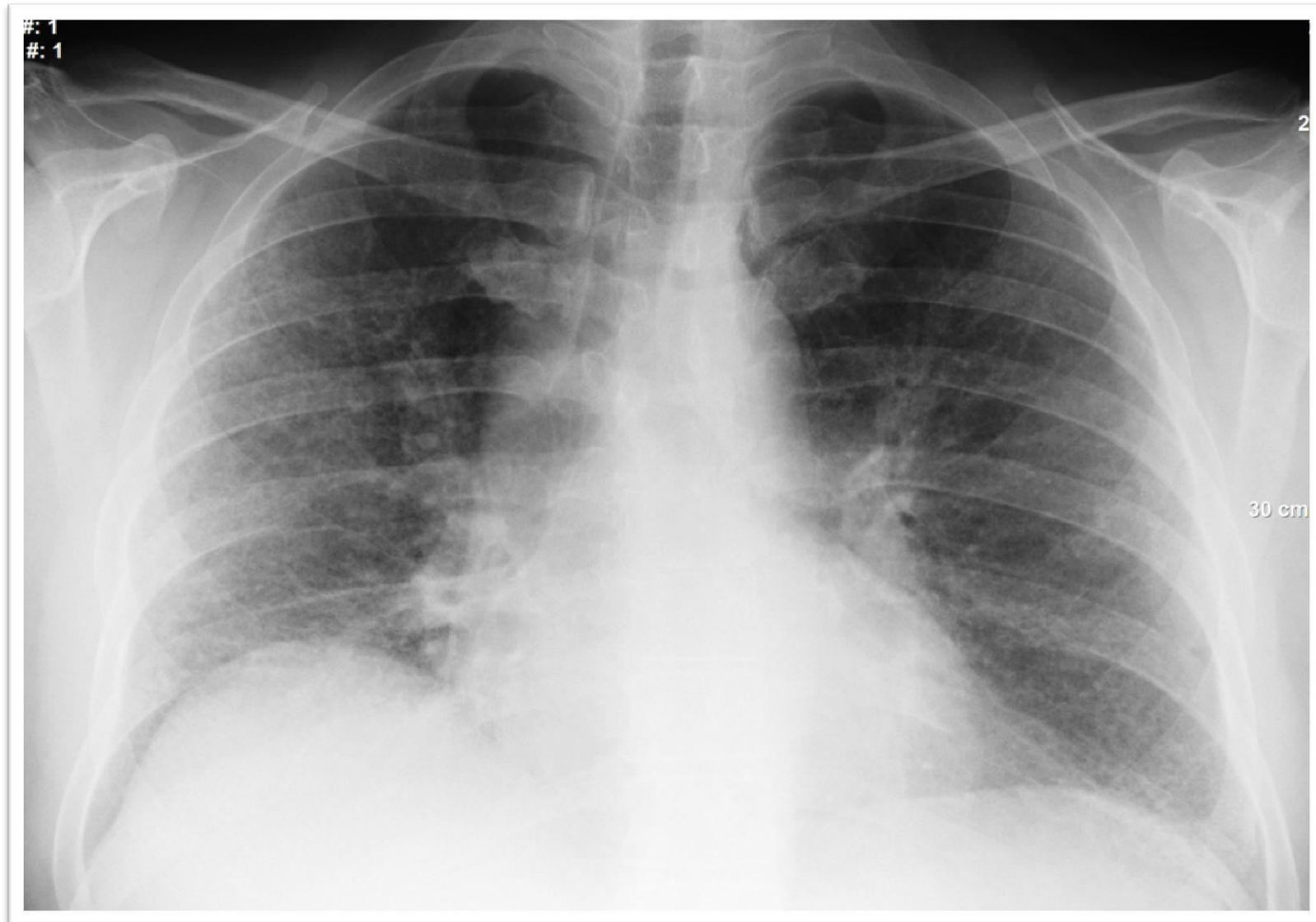
* Adolfo Villar, Prevalence of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Chest. 2014

БХ силно влошава преживяемостта при болните с ИБФ

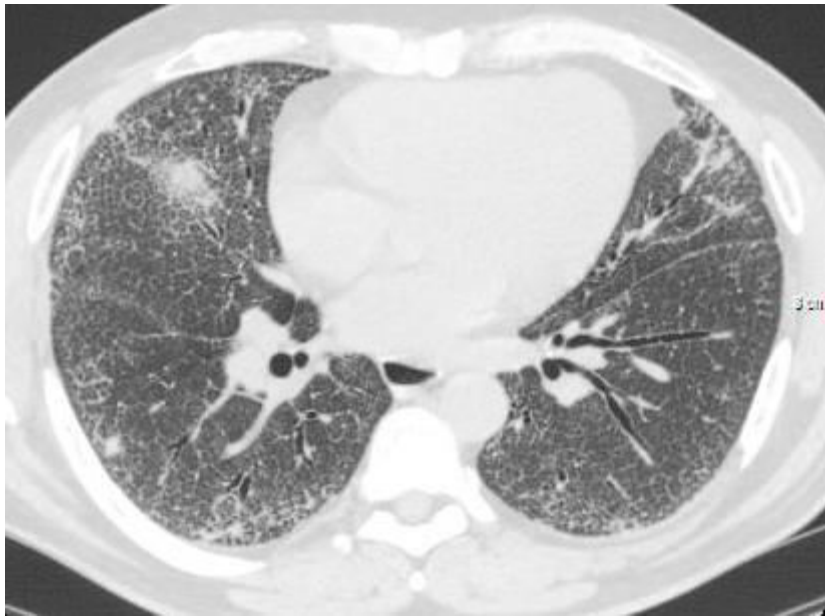
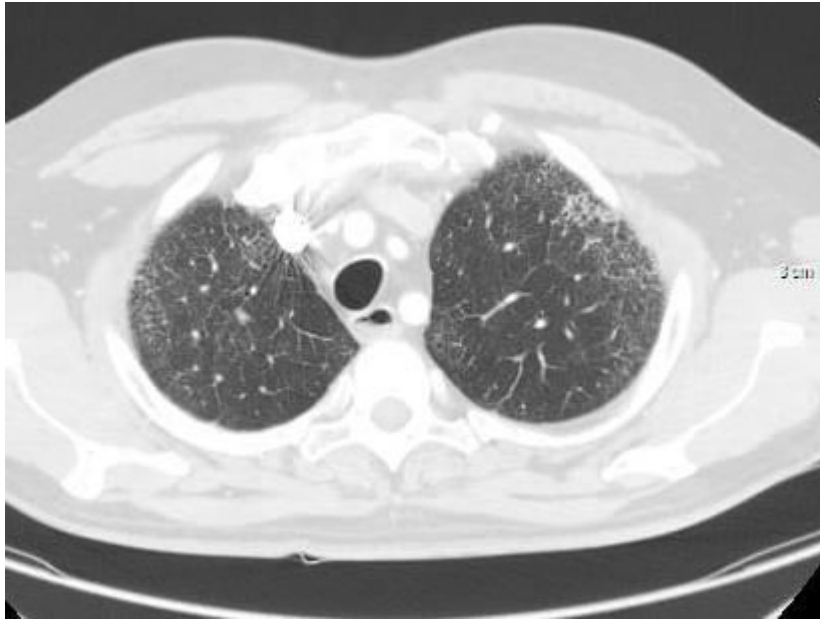


Клиничен случай

- Мъж на 51 год, пушач до момента на диагнозата, захарен диабет- на диета
- Оплаквания от силна „задушлива“ кашлица от 2-3 седмици



Клиничен случай



Функционална и ЕхоК оценка

Спирометрия :

- ВК- 2,54 л 53%;
- ФЕО₁- 2,17л 56%;
- Тифно 85%

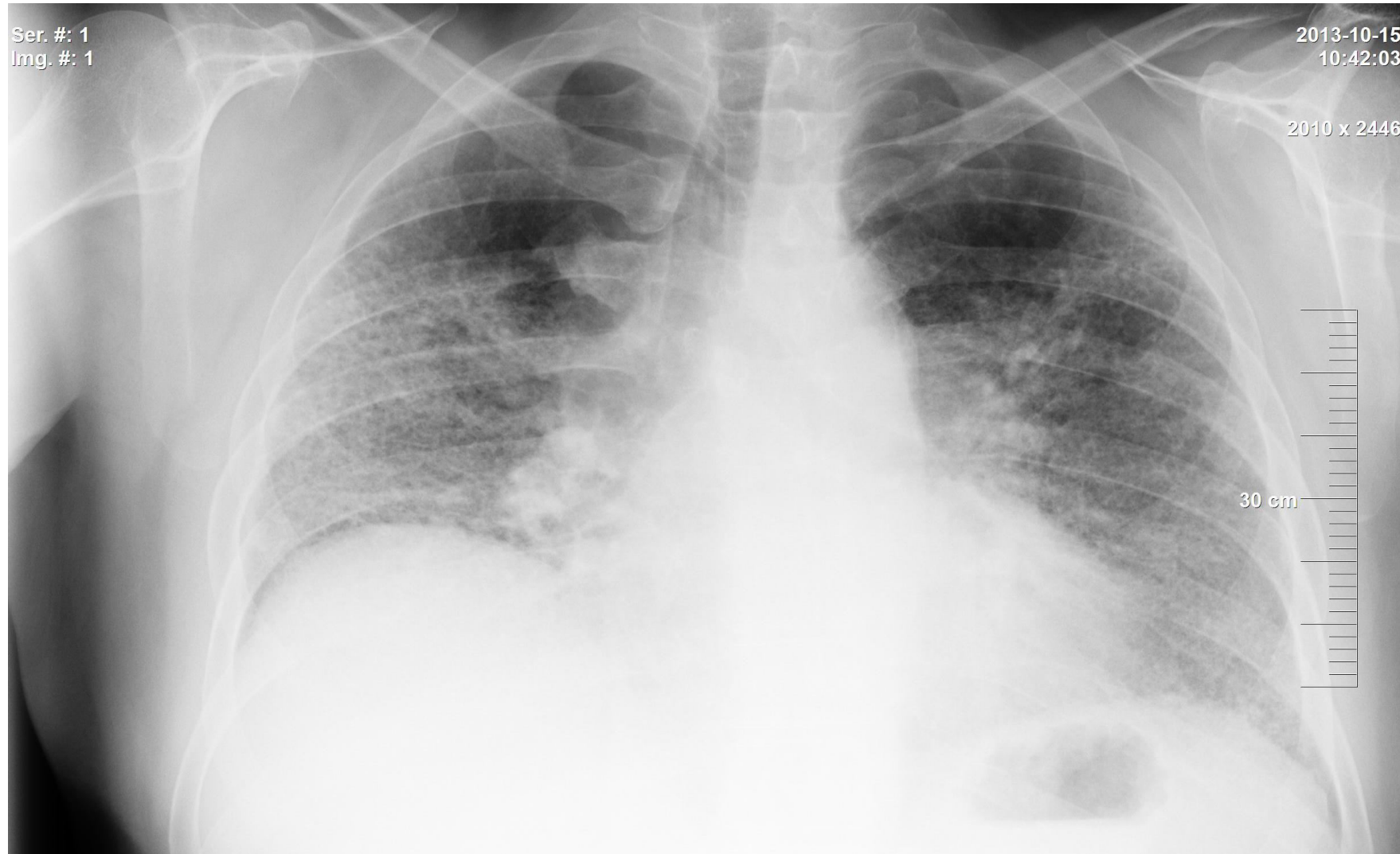
Кръвно-газов анализ

ph	7.45
pCO ₂	31.0
pO ₂	50.0
HCO ₃	21.5
O ₂ Sat	87.0

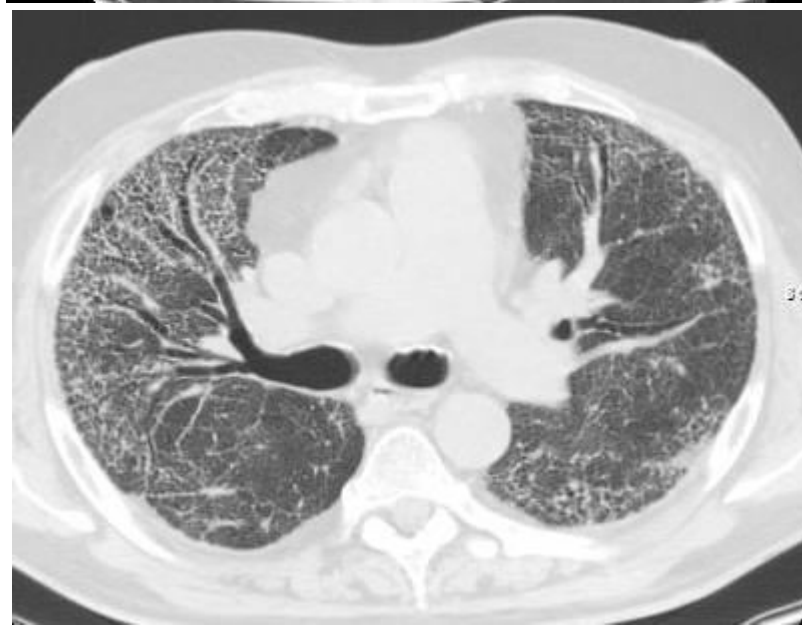
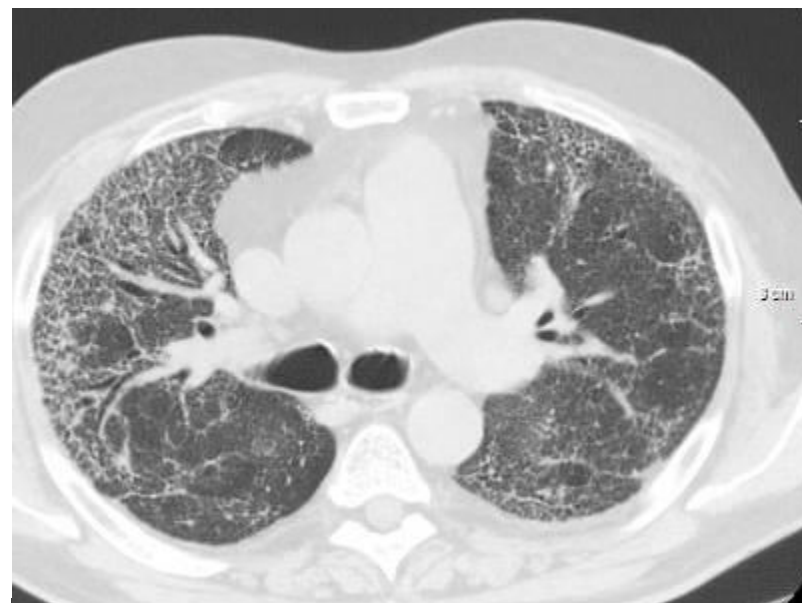
Ехокг

- ДК - без дилатация
- стена 8 мм
- ТАПСЕ - 26 мм ,
минимална ТИ
- СНДК - 28 ммHg
- без данни за ДК
дисфункция

1 година след диагнозата



1 година след диагнозата



1 година след диагнозата

Ехокг

- D форма на ЛК,
- ФИ - 73%, без ЛК дисфункция
- ДК - 53мм, стена 10 мм
- ТАПСЕ - 17 мм ;
- PAPs - 63mmHg,
- ДК дисфункция, Мин. ТИ
- ВА в изх. тракт на ДК - 67мс,
- W форма на пулм. кр-ток

Спирометрия

ФВК-1,86 л 38%

ФЕО1- 1,62л 42%

ФЕО1/ФВК 87%

DLCOCsB

2,04 mmol/min/кр) 19,1%

Кръвно-газов анализ

ph 7.41

pCO2 32.0

pO2 30.0

HCO3 20.3

O2Sat 58.0

Дясна сърдечна катетеризация

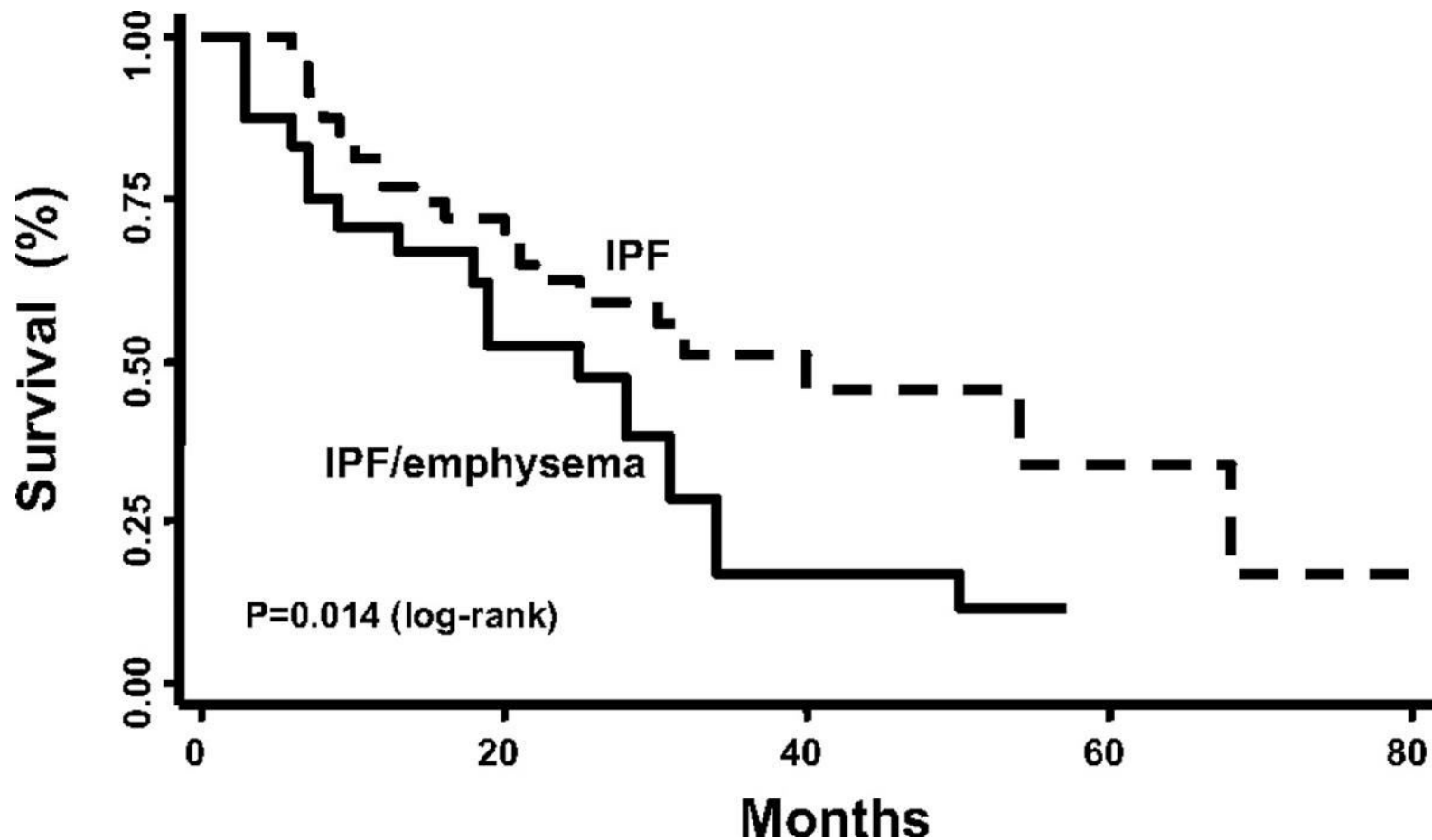
- Коронарни артерии без сигнификанти лезии.
- Белодробна хипертония с налягане **60/40**, неповлиаващо се съществено след кислородна проба.

Комбинирана белодробна фиброза и емфизем(CPFE)

- Различна нозологична единица.
- Честота 21.5 / 1,000 в общата популация
- Характеристики:
 - ✓ 100% при пушачи
 - ✓ Силно доминиране на мъжкия пол
 - ✓ тежка диспнея
 - ✓ Върхов емфизем с базална фиброза
- Умерена и тежка БХ в 30- 50% от случаите до 66%
- Леко до умерено нарушение на белодробните обеми
- Тежко нарушен дифузионен капацитет DLCO
- Лоша прогноза



CPFE има по-лоша прогноза от ИБФ



Основната причина за по-лошата прогноза при CPFE е белодробната хипертония

- Средната PAPs при CPFE е 82 ± 20 mm Hg
- при ИБФ 57 ± 15 mm Hg; $p < 0.0001$
- PAPS ≥ 75 mm Hg е свързано с лоша прогноза (HR, 2.25; $p = 0.022$)

Грануломатозни паренхимни заболявания и БХ

Саркоидоза

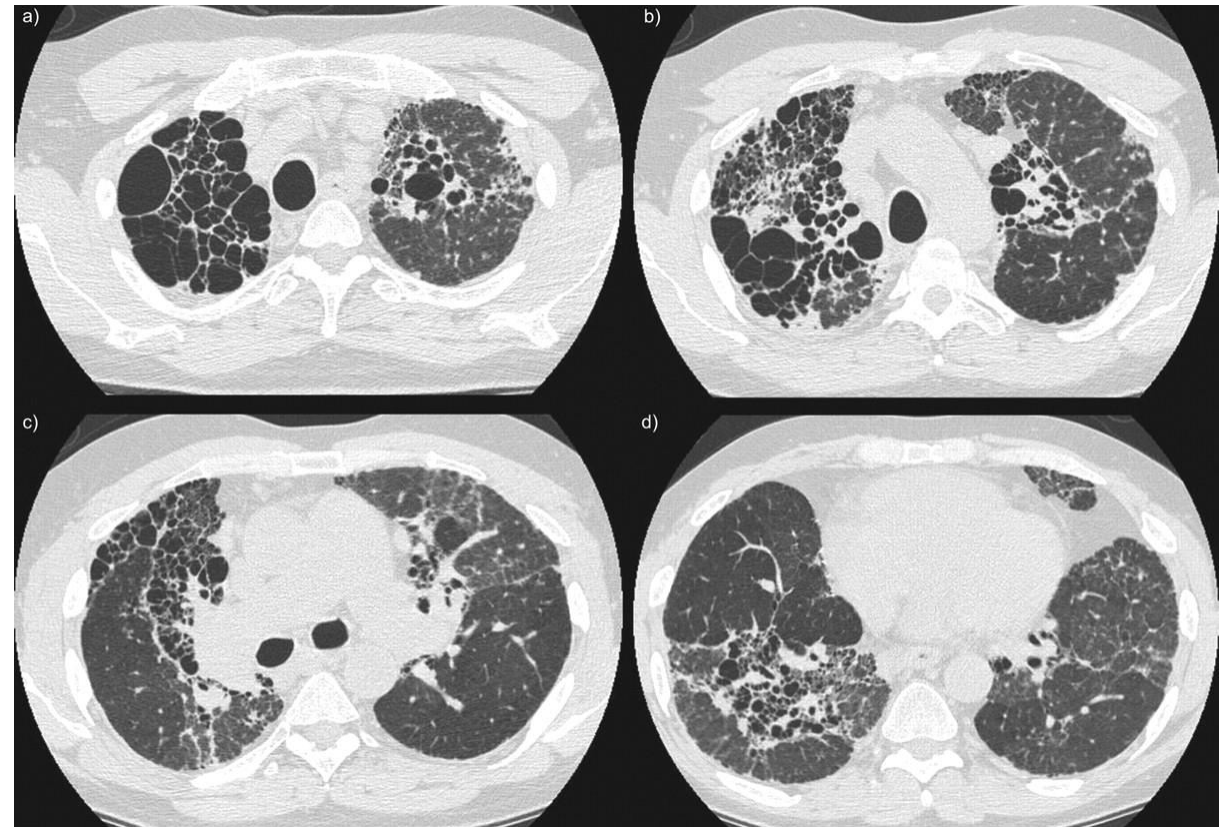
БХ е рядко усложнение ~6 %

Основно при пациенти в 3-ти и 4-ти стадий(до 71%)

Патогенеза:

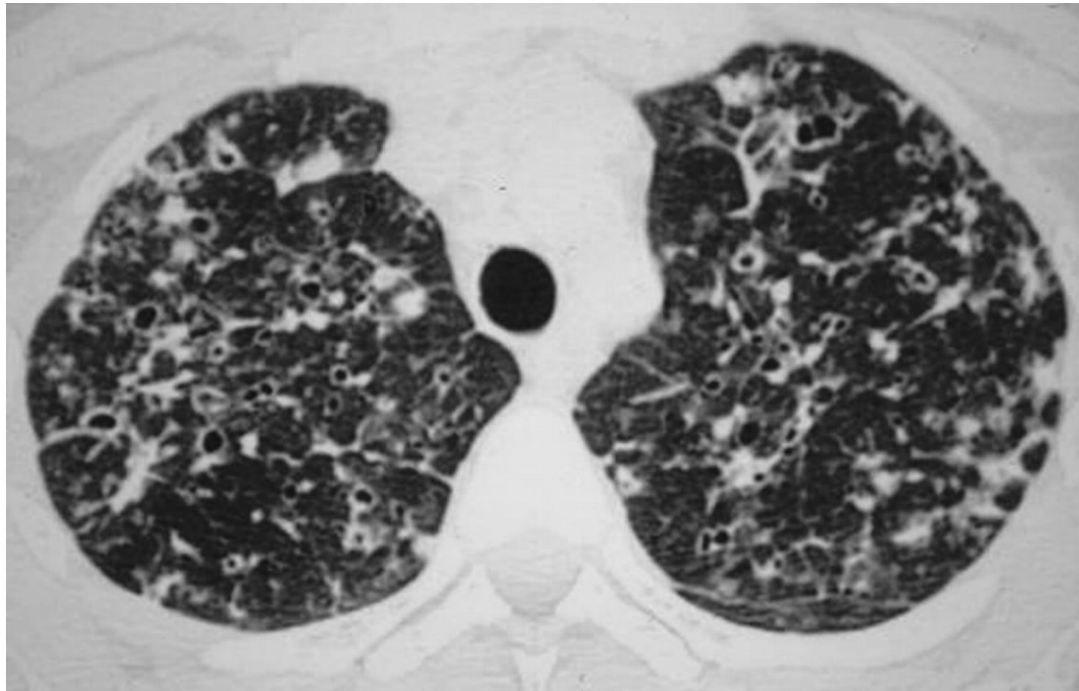
- ✓ Фибротична деструкция на капилярната белодробна мрежа
- ✓ Компресия на белодробни съдове от хилусни л. възли
- ✓ Грануломатозен васкулит
- ✓ Съдова вазокострикция и ремоделиране от възпалителни медиатори

БХ при саркоидоза е свързана с лоша прогноза



Редки заболявания

Белодробна Лангерхансова
хистиоцитоза(PLCH)



Лимфангиолейомиоматоза(ЛАМ)



Белодробни напушения по време на сън и БХ

Точната честота на БХ при ОСА не е известна.

Данните варират от 17 до 52%

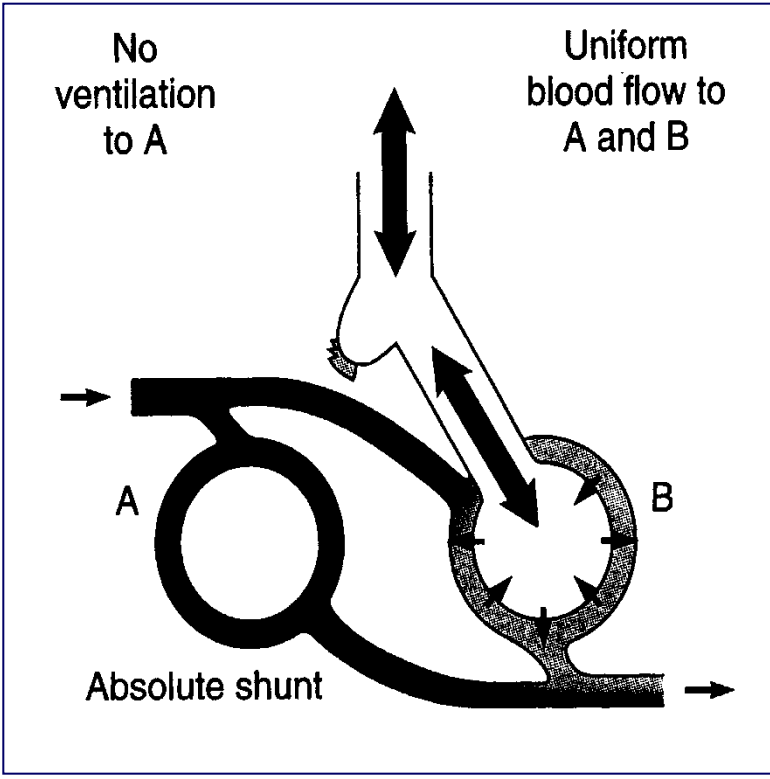
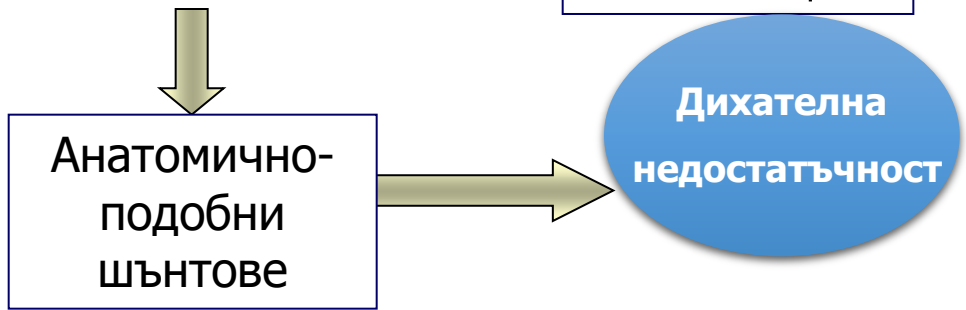
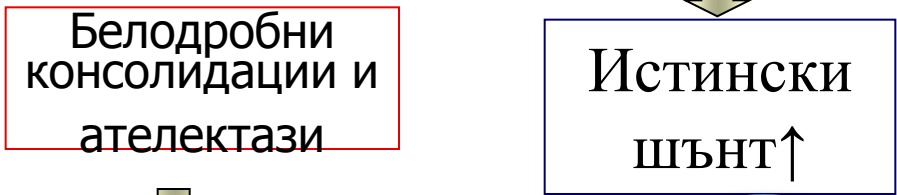
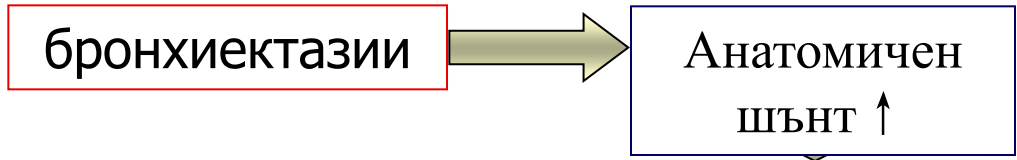
Бронхиектазии, кистична фиброза и БХ

Проучване върху 94 пациенти с бронхиектазии

- PAPs \geq 40mmHg – при 32,9%
- PAPs \geq 70mmHg- при 19,3%

Кистичните бронхиектазии са свързани много по-често и с по-тежка БХ

■ анатомичните шънтове



Съдържание

- Какво знаем за патогенезата на белодробната хипертония при хронични белодробни заболявания
- Кои са основните белодробни заболявания, свързани с БХ
- **Как се стратифицира тежестта на БХ при белодробни заболявания и каква е нейната прогноза**
- Кои са основните диагностични методи на пулмолога за оценка на белодробната хипертония
- Какво е лечението на БХ при хронични белодробни заболявания

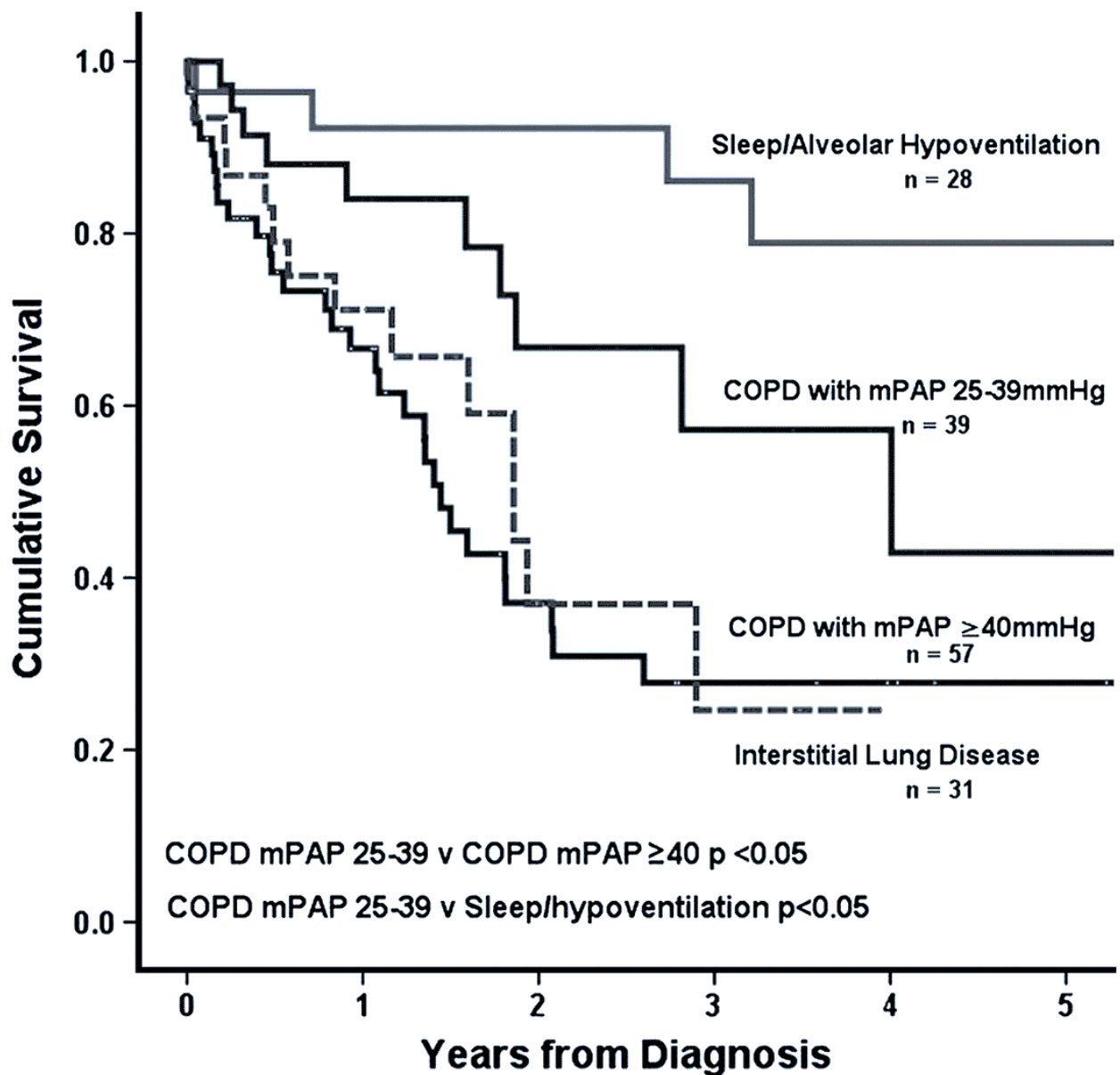
Хемодинамична класификация на белодробната хипертония, дължаща се на белодробни заболявания

Заболявания	Хемодинамика от ДСК
ХОББ/ИБФ/ИБФЕ без БХ	РАР _m < 25mmHg
ХОББ/ИБФ/ИБФЕ с БХ	РАР _m ≥ 25mmHg
ХОББ/ИБФ/ИБФЕ с тежка БХ	РАР _m > 35mmHg или РАР _m ≥ 25 mmHg при CI < 2,5L/min

Пациентите с БХ, дължаща се на белодробни заболявания имат по-лоша прогноза от ИБАХ (COMPERA study)

	1-ва година	2-ра година	3-та година
ИБАХ	93,0%	84,1%	73,1%
БХ-ХОББ	87,5%	76,9%	60,9%
БХ- ИБФ	78,9%	59,2%	38,8%

Кумулативна преживяемост при хронични белодробни заболявания



Съдържание

- Какво знаем за патогенезата на белодробната хипертония при хронични белодробни заболявания
- Кои са основните белодробни заболявания, свързани с БХ
- Как се стратифицира тежестта на БХ при белодробни заболявания и каква е нейната прогноза
- **Кои са основните диагностични методи на пулмолога за оценка на белодробната хипертония**
- Какво е лечението на БХ при хронични белодробни заболявания



Рентгенография на бял дроб

- ❑ Базисна при оценка на БХ, свързана с белодробни заболявания
- ❑ Подпомага диагнозата и при другите форми на БХ
 - В момента на диагнозата 90% от пациентите с ИБАХ имат абнормна рентгенография
 - Дилатирани централни съдове, контрастиращи с
 - Беден периферен съдов рисунък
 - Разширени дясно предсърдие и камера

Високоразграничителна компютърна томография и компютър-томографска пулмоангиография

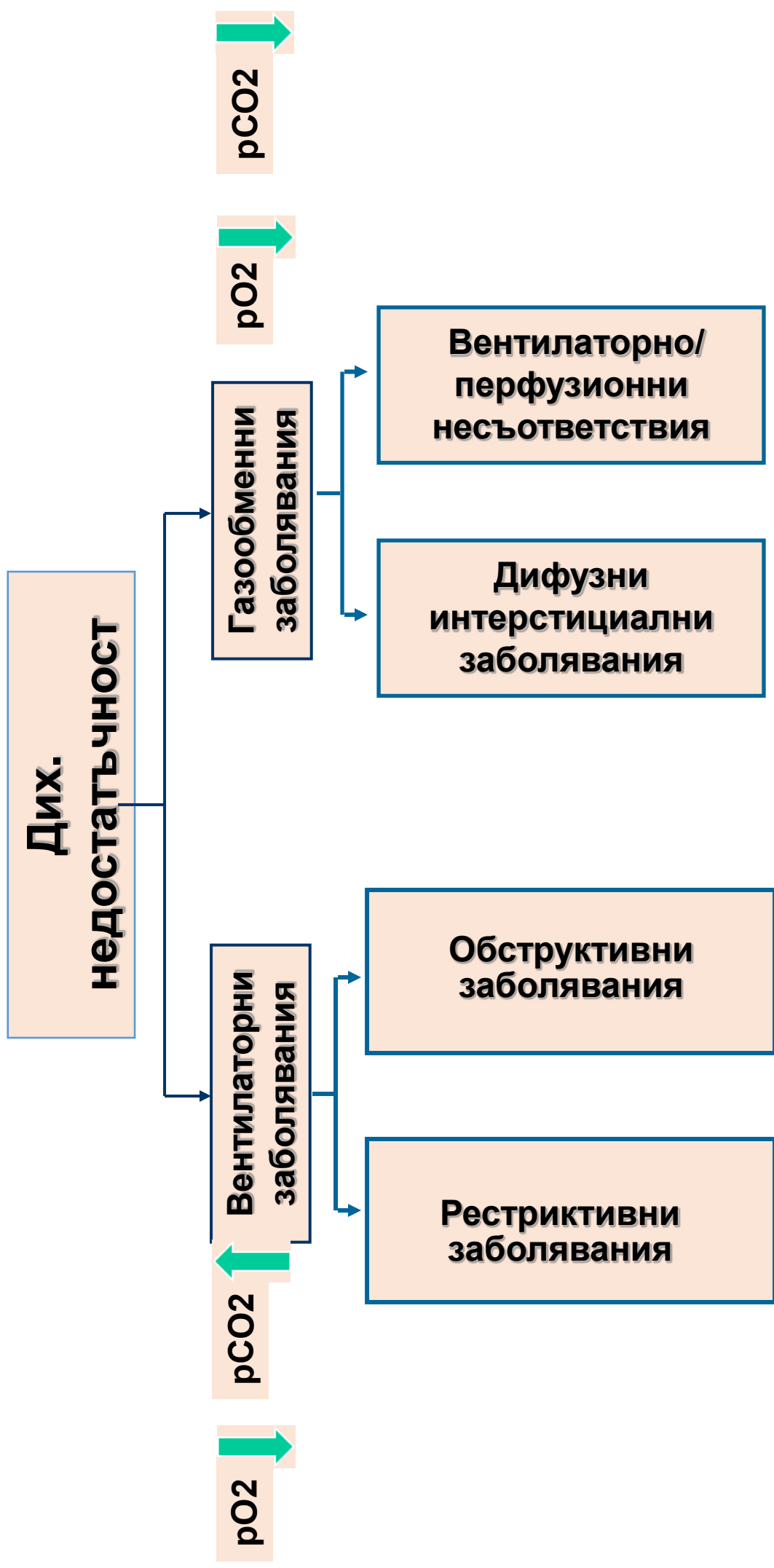
- Оценка на белодробния паренхим
- Оценка на белодробната циркулация
- Оценка на сърцето и в частност дясната камера
- Оценка на белодробната перфузия-Dual-Energy Computer tomography(DECT)

V/Q сцинтиграфия

- Скриниращ метод, насочен към търсене на хронична тромбемболична белодробна хипертония

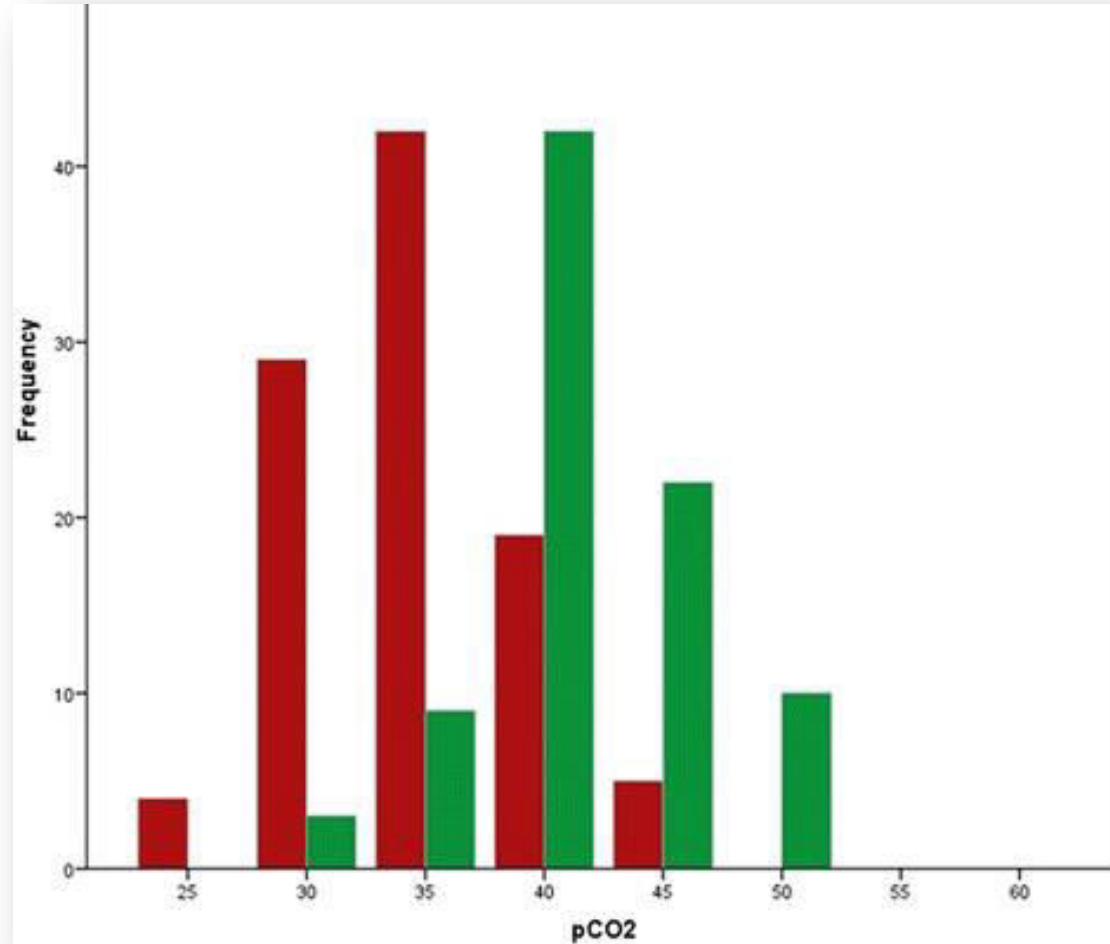
Артериални кръвни газове

Основни в диагностиката на БХ при белодробни заболявания

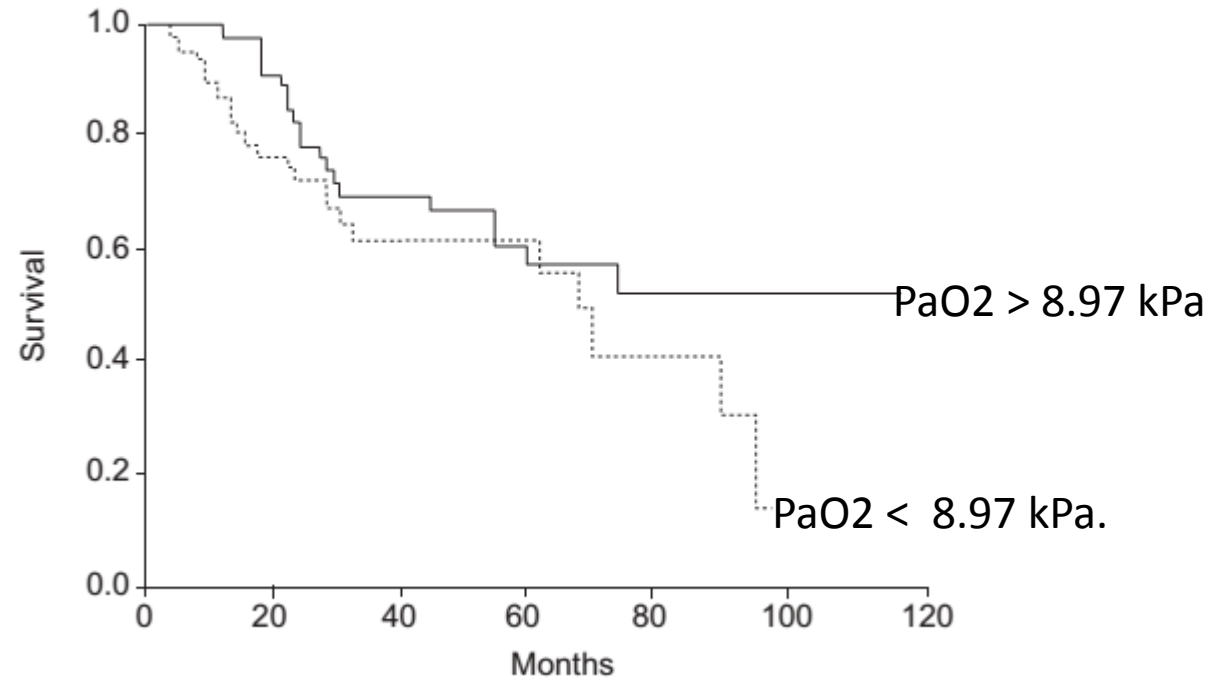


Кръвните газове подпомагат диагностиката на другите форми на БХ

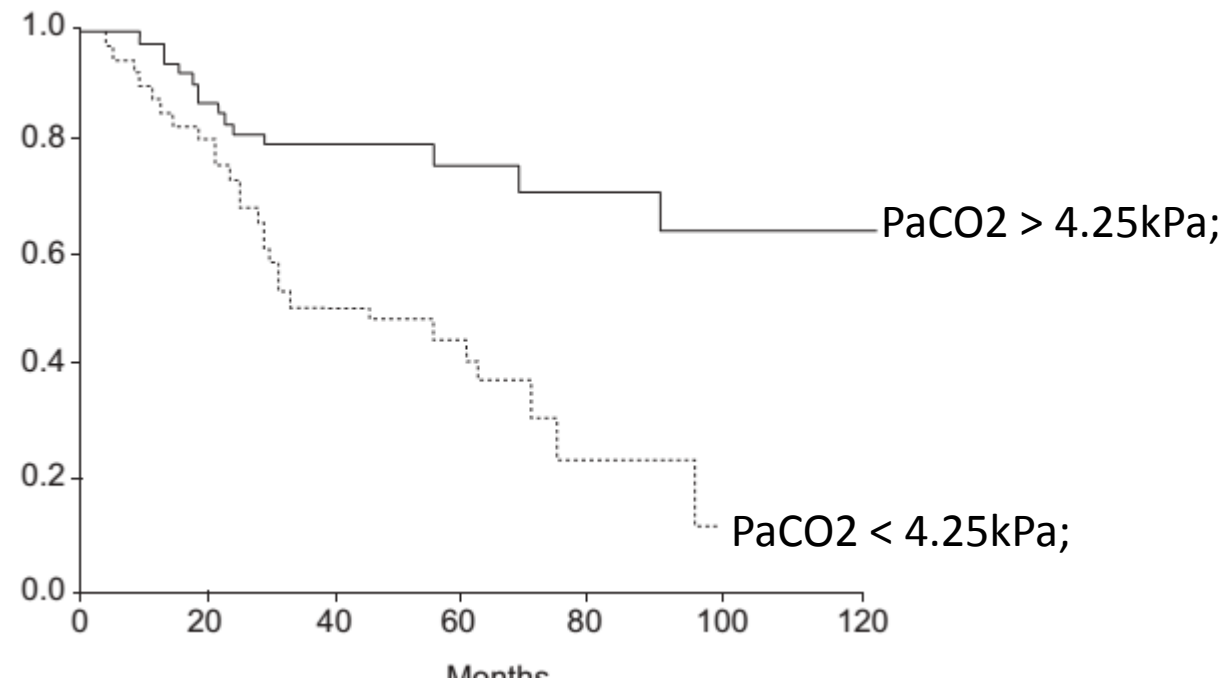
Хистограмата показва разпределение на капиларен $p\text{CO}_2$ при пациенти с БАХ (червени колони) и БХ при сърдечна недостатъчност със съхранена ФИ (зелени колони)



pO2 не е прогностичен маркер при пациентите с БАХ



pCO₂ е силен прогностичен маркер за пациентите с БАХ



Белодробни функционални тестове

- ❑ **Спирометрия**- базисна оценка на белодробната функция измерваща белодробни обеми и дебити
- ❑ **Дифузионен капацитет**- базисна оценка на белодробна функция, измерваща проникването на алвеоларните газове през алвеоло-капилярната мембрана
- ❑ **Функционални тестове с натоварване**
 - **Fields tests** : 6MWT, shuttle walk test, stairs climbing tests
 - **Laboratory tests** - CPET



Кардиореспираторен стрес-тест (СРЕТ)

параметър	клинично значение
Peak VO_2	Отразява тежестта на заболяването при широк спектър заболявания- сърдечни белодробни Универсален прогностичен маркер
Анаеробен праг	Отразява толеранса към натоварване в аеробни условия
Вентилаторен еквивалент за CO_2	Отразява съответствието на вентилация и перфузия
Вентилаторен еквивалент за O_2	Отразява вентилаторното усилие за постигане на определена кислородна консумация
РЕТ CO_2 в покой и при натоварване	Отразява вентилационно- перфузионните взаимоотношения и тежестта на заболяванията



Table 14 Suggested assessment and timing for the follow-up of patients with pulmonary arterial hypertension

	At baseline	Every 3–6 months ^a	Every 6–12 months ^a	3–6 months after changes in therapy ^a	In case of clinical worsening
Medical assessment and determination of functional class	+	+	+	+	+
ECG	+	+	+	+	+
6MWT/Borg dyspnoea score	+	+	+	+	+
CPET 	+		+		+ ^e
Echo	+		+	+	+
Basic lab ^b	+	+	+	+	+
Extended lab ^c	+		+		+
Blood gas analysis ^d	+		+	+	+
Right heart catheterization	+		+ ^f	+ ^e	+ ^e

Съдържание

- Какво знаем за патогенезата на белодробната хипертония при хронични белодробни заболявания
- Кои са основните белодробни заболявания, свързани с БХ
- Как се стратифицира тежестта на БХ при белодробни заболявания и каква е нейната прогноза
- Кои са основните диагностични методи на пулмолога за оценка на белодробната хипертония
- **Какво е лечението на БХ при хронични белодробни заболявания**

Лечение

Най- съществениите стъпки в лечението са:

- Да се оптимизира лечението на основното заболяване
- Да се изключат или лекуват коморбидните заболявания
- Кислорододерапия
 - В клинични проучвания не е доказан ефекта при БХ, свързана с белодробни заболявания, но в клиничната практика – силно подобрява качеството и продължителността на живота при болните с хронични белодробни болести и ДН
- Белодробна рехабилитация

Таргетна терапия

ХОББ- Sildenafil

Sildenafil не следва да се препоръчва за подобрене на физ.

Капацитет при пациенти с напреднала ХОББ и лека до умерена БХ

ХОББ- Sildenafil

- Рутинното приложение на sildenafil няма благоприятен ефект върху физически капацитет при пациенти с ХОББ и емфизем
- Sildenafil сигнификантно влошава газообмена в покой и качеството на живот

ХОББ- bosentan

- В сравнение с Плацебо, пациенти, леувани с bosentan 12 седмици нямат подобрене на физическия капацитет, измерен с 6MWT, белодробната функция, белодробното налягане $VO_2\max$
- Обратно- отчита се снижение на pO_2 и влошено качество на ЖИВОТ

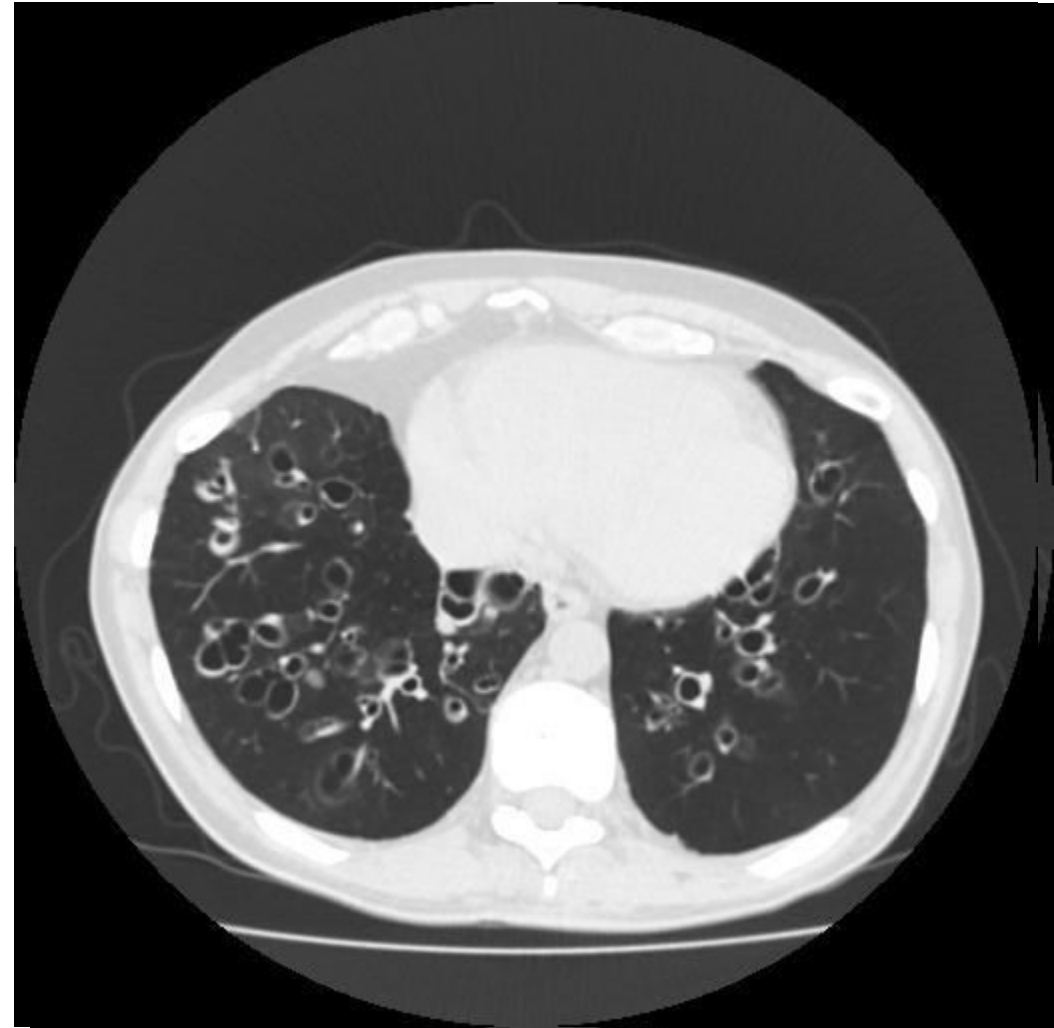
ИБФ- Ендотелин-рецепторни антагонисти и вазодилататори

Медикамент	Проучване
Бозентан –Tracleer	BUILD-1,2,3
Macitentan	MUSIC
Амбизентан- Volibris	ARTEMIS-IPF
Силденафил- Revacio	STEP-IPF

Липса на ефект
или негативен ефект

Клиничен случай

- Мъж на 49 години
- От детството- чести респираторни инфекции, последвани от клинична ремисия до преди 6-7 години
- От тогава- отново чести инфекции
- Задух и лесна уморяемост
- Отоци по долни крайници от няколко месеца



Артериални кръвни газове

На атмосферен въздух

- pH 7,45
- pCO₂ 46mmHg
- pO₂ 40 mmHg
- HCO₃ 32mmol/l
- SatO₂ 78%

На O₂- 4л/мин

- pH 7,45
- pCO₂ 46mmHg
- pO₂ 56 mmHg
- HCO₃ 32 mmol/l
- SatO₂ 90%

Лабораторни изследвания

Hbs Ag(+)	от 10 години	Общ белтък	67 г/л
АСАТ	30	Алб	27 г/л
АЛАТ	21	ХЕ	3411
Общ билирубин	58 мкмол/л		
Директен	33 мкмол/л		

Дясна сърдечна катетеризация

	В Покой
ДП	26/26/24
ДК	65/0/ 18
АП	65/24/15
ЛП	БСС- 832 dyn-cm/s-m2
ЛК	86/7/16
Ао	130/80

БХ при бронхиектазна болест или РoPH



Отговор:

БХ при бронхиектазии:

Аргументация:

1)Хемодинамиката на лява камера не отговаря на РoPH

2)Ехография и фиброскен на черен дроб:

авансирала центрипортална фиброза

Със скор 75кРа, без портална хипертония,

както при кардиачна цироза

Да мислим и решаваме съдбата на болните заедно

